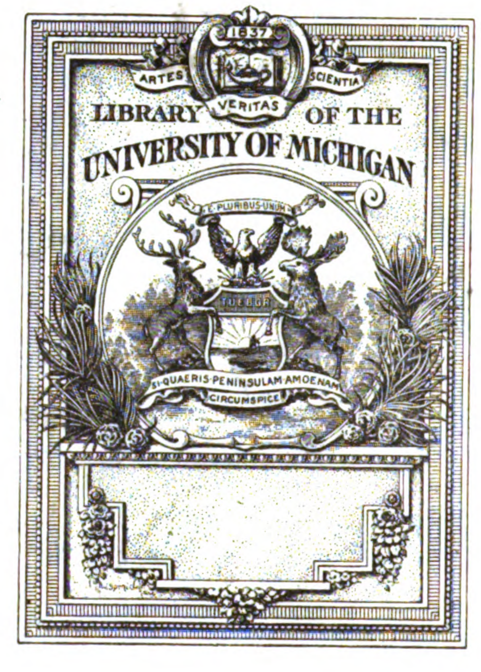
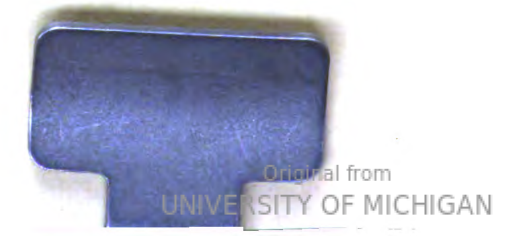




1837
ARTES
VERITAS
SCIENTIA
LIBRARY OF THE
UNIVERSITY OF MICHIGAN
E PLURIBUS UNUM
TUEBOR
SI QUAERIS PENINSULAM AMOENAM
CIRCUMSPICE





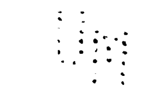
ZEITSCHRIFT

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

THERAPIE.



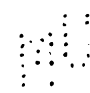
HERAUSGEGEBEN

VON

L. BRIEGER (BERLIN), H. E. HERING (CÖLN),
F. KRAUS (BERLIN), R. PALTAUF (WIEN),
J. POHL (BRESLAU).

SIEBZEHNTER BAND. ERSTES HEFT.
MIT 4 TAFELN UND 19 ABBILDUNGEN IM TEXT.

BERLIN 1914.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.



Inhalt.



ZEITSCHRIFT

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

THERAPIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

L. BRIEGER (BERLIN), H. E. HERING (CÖLN),
F. KRAUS (BERLIN), R. PALTAUF (WIEN),
J. POHL (BRESLAU).

SIEBZEHNTER BAND. ERSTES HEFT.
MIT 4 TAFELN UND 19 ABBILDUNGEN IM TEXT.

BERLIN 1914.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.

Ausgegeben am 2. Januar 1915.

☛ **Einsendungen für diese Zeitschrift werden während der Kriegszeit an [illegible] an [illegible] Dr. Th. Brugsch oder an die Verlagsbuchhandlung erbeten. [illegible]eten.**

I.

Aus der II. medicinischen Klinik der Königlichen Charité, Berlin.

Die Beziehungen der Form der Initialgruppe des Elektrocardiogramms zu den beiden Herzventrikeln.

Von

G. F. Nicolai (Berlin) und **S. Vögelmann** (Moskau).

(Mit 3 Abbildungen im Text.)

An der Tatsache, dass das Elektrocardiogramm ein Aequivalent der mechanischen Herztätigkeit ist, zweifelt heute wohl niemand mehr, und wenn August Hoffmann[1]) einmal gesagt hat, dass das Elektrocardiogramm mit der Contraction nichts zu tun habe, so dürfte er wohl selbst diesen vor einigen Jahren ausgesprochenen Satz kaum noch aufrecht erhalten wollen.

Auch darüber herrscht wohl heute keine Meinungsverschiedenheit mehr, dass die A-Zacke (P-Zacke nach Einthoven) das Aequivalent der Vorhofstätigkeit ist; nachdem Einthoven[2]) selbst seine frühere abweichende Meinung[3]) berichtigt hatte, ist dies durch die Untersuchungen von Kraus und Nicolai[4]) und von Samojloff[5]) einwandfrei sichergestellt worden.

Endlich gehen auch darüber die Meinungen nicht mehr auseinander, dass die Summe aller übrigen Zacken, d. h. also die J-Zackengruppe und die F-Zackengruppe (Einthoven Q-, R-, S-, T-, U-Zacken) im ganzen das Aequivalent der Ventrikeltätigkeit ist. Auch dies ist durch die Arbeit von Einthoven[6]) Samojloff[7]), Kraus und Nicolai[4]) vollkommen sichergestellt worden. Sogar noch etwas weiter geht die Uebereinstimmung,

1) Hoffmann, Die Kritik des Elektrocardiogramms. Verhandl. d. 26. Congr. f. innere Med. 1909.

2) Einthoven, Weiteres über das Elektrocardiogramm. Pflügers Arch. Bd. 122. S. 575.

3) Derselbe, Ueber das menschliche Elektrocardiogramm. Ebenda. Bd. 80. S. 152.

4) Kraus und Nicolai, Das Elektrocardiogramm des gesunden und kranken Menschen. Berlin 1910.

5) Samojloff, Engelmanns Arch. f. Anat. u. Physiol. Suppl. 1906. S. 207. — Weitere Beiträge zur Elektrophysiologie des Herzens. Pflügers Arch. Bd. 135. S. 417.

6) Einthoven, Ueber das menschliche Elektrocardiogramm. Pflügers Arch. Bd. 80. S. 152. — Weiteres über das Elektrocardiogramm. Ebenda. Bd. 122. S. 573.

7) Samojloff, Weitere Beiträge zur Elektrophysiologie des Herzens. Pflügers Arch. Bd. 135. S. 468.



niemand leugnet, dass die Initinalzackengruppe den Anfang (Initium) und die Finalzackengruppe das Ende (Finis) der Ventrikeltätigkeit bedeutet. Es geht dies — abgesehen von den Untersuchungen der oben genannten Forscher — vor allem aus den messenden Versuchen von Rautenberg[1]) und Kahn[2]) hervor.

Da also, wie gesagt, die Bedeutung der Atriumgruppe und der Ventrikelschwankung (bestehend aus Initial- und Finalgruppe) ganz zweifelsohne ihren jedesmaligen Bezeichnungen entspricht, so wollen wir in Folgendem diese Bezeichnungsweise auch beibehalten.

Differenzen bestehen nur über die Frage, ob und inwieweit im einzelnen die Form der Ventrikelschwankung (J + F) mit der mechanischen Tätigkeit des Herzens in Uebereinstimmung zu bringen ist. Da unsere Feststellungen, unabhängig von ihrem rein tatsächlichen Wert, auch auf diese Frage, welche jüngst von dem einen von uns[3]) in Pflügers Archiv sehr ausführlich behandelt worden ist (worauf wir verweisen), ein neues Licht zu werfen geeignet sind, wollen wir das wesentliche der diesbezüglichen Differenzen auseinandersetzen.

Kurz zusammenfassend kann man sagen, dass es in dieser Beziehung zwei Meinungen gibt, denn erstens kann man annehmen, dass das Herz sich in allen seinen Fasern gleichzeitig zusammenzieht und dass daher das Elektrocardiogramm der Ausdruck einer einmaligen Muskelcontraction sei. Während nun aber der Skelettmuskel bei einer derartigen Contraction einen diphasischen Strom hervorruft, sei der Herzmuskel so beschaffen, dass er einen derartig eigentümlichen Strom aufweist, wie ihn die Ventrikelschwankung mit ihren vier, fünf oder auch noch mehr Zacken bietet. Diese Ansichten stützten sich ursprünglich hauptsächlich auf Versuche (an Tieren, auch niederen), wonach fast alle Herzen, auch bei einfachster Zusammensetzung ein dem menschlichen Herzen ähnliches Elektrocardiogramm zeigen sollten. Dies ist, wie aus vorläufig noch nicht veröffentlichten Versuchen hervorgeht, nur insofern richtig, als eben alle Wirbeltierherzen embryonal eine Schleife bilden, während es weder für das Krebsherz noch etwa für die einzelnen Herzabschnitte irgendwie zutrifft. Neuerdings treten — wenigstens bedingt — für diese Ansicht auch Garten[4]) und seine Schüler ein, die auch beim menschlichen Herzen unter Bedingungen, wo sie es anders erwartet hätten, ein normales Elektrocardiogramm erhalten haben.

Wir können an dieser Stelle auf eine Kritik dieser Versuche nicht eingehen, sondern stellen ihnen einfach die andere auch von uns vertretene Meinung gegenüber; denn zweitens kann man annehmen, dass das

---

1) Rautenberg, Elektrocardiogramm und Herzbewegung. Berliner klin. Wochenschrift. 1910. S. 2193.

2) Kahn, Zeitmessende Versuche an Elektrocardiogrammen. Pflügers Arch. Bd. 132. S. 227—228.

3) Nicolai, Principielles und Experimentelles über das Elektrocardiogramm. Pflügers Arch. 1914. Bd. 155. S. 97.

4) Garten, Zusatz zu der Arbeit von E. Clement. Zeitschr. f. Biolog. 1912. Bd. 58. S. 130. — Die Production von Elektricität. Handb. d. vergl. Physiol. 1910. Herausgegeb. von Winterstein.



Herz sich nicht synchron, sondern successive zusammenzieht, und dass der durch die Erregungsleitung bestimmte Weg der Contractionswelle die specielle Form des menschlichen Elektrocardiogramms wie die übrigen Tierelektrocardiogramme bedingt.

Diese zuerst von Gotch[1]) für das Tierherz und von Nicolai[2]) für das Säugerherz ausgesprochene Ansicht ist wohl heute im Princip von den meisten Forschern acceptiert (Einthoven, Hoffmann, die Wiener Schule usw.), wenn auch im einzelnen über die Art des Erregungsablaufes durchaus noch keine Uebereinstimmung zwischen den Forschern herrscht.

Diese Meinungsdifferenzen sind für unser Thema belanglos, dagegen ist es notwendig, auf gewisse, leider niemals beachtete Consequenzen hinzuweisen, die jenachdem verschieden sind, ob man im Elektrocardiogramm das Abbild des elementaren Muskelstroms oder — wie wir es tun — die Folge einer Contractionswelle sieht.

Wenn nämlich das Elektrocardiogramm die Muskeltätigkeit unabhängig von der Art ihres Ablaufes zum Ausdruck bringen würde, so könnte das Elektrocardiogramm dadurch nicht geändert werden, dass man den Erregungsablauf ändert. Wenn sich also bei einer experimentell erzeugten, oder sonstwie sicher beobachteten Aenderung des Erregungsablaufes eine nachweisliche Aenderung des Elektrocardiogramms ergeben sollte, so spricht dies ganz unbedingt dafür, dass in der Form des Elektrocardiogramms tatsächlich der Erregungsablauf eine wesentliche Rolle spielt.

Diese Aenderung des Erregungsablaufes lässt sich nun aber auf zwei ganz verschiedene Ursachen zurückführen:

1. Selbstverständlicherweise auf eine Aenderung des Erregungsablaufes im Herzen,
2. auf eine Lageveränderung des ganzen Herzens.

Denn die Verlagerung des Herzens im Körper, an dem von unveränderlichen Stellen aus abgeleitet wird, ist darum nichts anderes als eine Aenderung des Erregungsablaufes, weil — gleichgültig wie auch der Erregungsablauf im einzeln verläuft — eine Verschiebung des Herzens den Erregungsablauf relativ zum Körper ändern muss. Denken wir uns in Abb. 1 die Lage des Herzens schematisch jedesmal durch das schraffierte Feld und den Erregungsablauf durch den Pfeil angedeutet, so kommt es für die Form des Elektrocardiogramms natürlich nur darauf an, wie der Pfeil relativ zu den beiden ableitenden Elektroden Ar und Al verläuft. Man sieht aus der Abbildung sehr deutlich, dass die normale Form

1. auch dann vorhanden ist, wenn in dem steilgestellten Herzen die Erregung mehr nach dem linken Ventrikel zu verläuft (Abb. 1 B), bzw. in dem quergelagerten Herzen mehr nach dem rechten Ventrikel

1) Gotch, Preliminary Com. Proc. Roy. Soc. Vol. 79. p. 323.

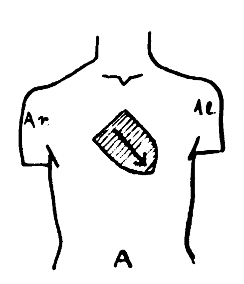
2) Nicolai, Ueber den Ablauf der Erregungsleitung im Säugetierherzen. Centralblatt f. Physiol. 1907. Bd. 21. H. 20. S. 679—682.



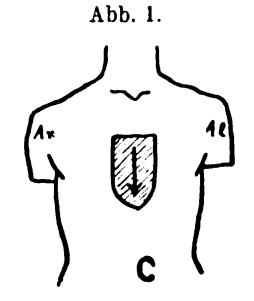
zu verläuft (nicht gezeichnet), dass die Form aber gleichmässig abgeändert wird, wenn

2. das ganze Herz steil steht (Abb. 1 C) oder die Erregung in dem normal gelagerten Herzen mehr nach dem rechten Ventrikel verläuft (Mitralform) (Abb. 1 D),
3. das ganze Herz quergelagert ist (Abb. 1 E) oder die Erregung in dem normal gelagerten Herzen mehr nach dem linken Ventrikel verläuft (Aortenform) (Abb. 1 F).

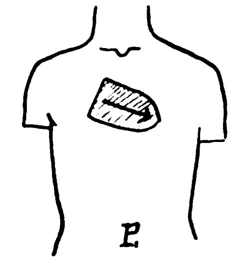
Abb. 1.



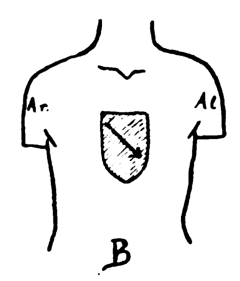
Normale Lagerung mit normalem Erregungsablauf.



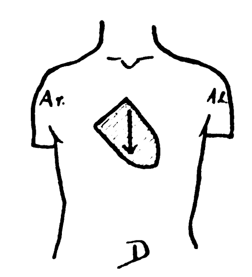
Steile Lagerung mit normalem Erregungsablauf.



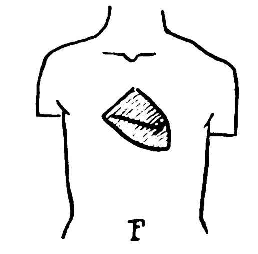
Quere Lagerung mit normalem Erregungsablauf.



Steile Lagerung mit linksgerichtetem Ablauf.



Normale Lagerung mit rechtsgerichtetem Ablauf.



Normale Lagerung mit linksgerichtetem Ablauf.

Dass tatsächlich eine Verlagerung des Herzens von Einfluss auf die Form des Elektrocardiogramms und insonderheit auf die Form der Initialgruppe ist, konnte schon Aug. Hoffmann[1]) gemeinschaftlich mit seinem Schüler Grau[2]) zeigen. Denn wenn durch irgend welchen Einfluss die Spitze des Herzens nach rechts verlagert wird, so wird die Jp-Zacke relativ grösser, wenn dagegen die Herzspitze durch irgend welchen Einfluss nach links verlagert wird, so wird die Jp-Zacke kleiner.

Die Versuche Hoffmanns bestätigen also in gewisser Weise unsere Ansicht.

Man kann aber der Entscheidung dieser Frage auch auf anderem Wege näher kommen. Man kann nämlich zu bestimmen versuchen, ob im Durchschnitt eine regelmässige Beziehung besteht zwischen den Elektro-

1) Aug. Hoffmann, Zur Deutung des Elektrocardiogramms. Pflügers Arch. 1910. H. 11 u. 12. S. 577.

2) Grau, Ueber den Einfluss der Herzlage auf die Form des Elektrocardiogramms. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 69. H. 3 u. 4.

cardiogrammen und der gleichzeitig beobachteten Röntgenform des Herzens. Es ist dabei — aus den an der Hand der in Abb. 1 auseinandergesetzten Gründen — ganz gleichgültig, ob die röntgenologische Formänderung in einer Verlagerung des Herzens besteht oder ob sie dadurch zustande gekommen ist, dass der rechte bzw. linke Ventrikel hypertrophiert ist und daher die Erregung im Herzen mehr oder weniger dem rechten bzw. linken Ventrikel zugeführt wird.

Für die Beurteilung dieser Frage kommt aus denselben Gründen, aus denen Linetzky[1]) die Beziehung des Elektrocardiogramms zu dem Lebensalter, Herzgrösse und dem Blutdruck auf statistischer Grundlage aufgebaut hat[1]), ebenfalls nur die Methode der grossen Zahlen in Betracht.

Als Material wurde zum Teil dasselbe Material benutzt, das schon Linetzky seinen Rechnungen zu Grunde gelegt hatte.

Wir wollen aber bei dieser Gelegenheit erwähnen, dass die Linetzkyschen Resultate für die Frage, ob das Elektrocardiogramm vom Erregungsablauf abhängig ist, nicht in Betracht kommen. Er hatte seinerzeit den Einfluss von Alter, Blutdruck und Herzgrösse auf das Elektrocardiogramm studiert. Nun könnte man aber, ausgehend von der Gartenschen[2]) Vorstellung, sagen, dass, wenn diese Factoren das Bild des Elektrocardiogramms zu ändern imstande sind, das eben daran liegt, dass der alte Muskel an sich ein anderes Elektrocardiogramm gibt, bzw. dass der Muskel, der gegen einen hohen Widerstand arbeitet, eine andere Zuckungsform und daher auch ein anderes Elektrocardiogramm habe als der Muskel, der gegen niederen Widerstand arbeitet; auch der Einfluss der Herzgrösse wäre nicht absolut beweisend. Da grosse Herzen auch meist mehr oder weniger pathologisch sind, so könnte ein solcher Zustand auch auf die histologischen Eigenschaften des Muskels von Einfluss sein, und dies könnte eine Aenderung des Elektrocardiogramms ergeben, auch wenn seine Form nur vom einzelnen Muskel abhängen würde.

Anders ist es, wenn man den isolierten Einfluss des rechten und des linken Herzens auf das Elektrocardiogramm untersucht. Wenn die Vergrösserung des rechten Herzens einen anderen (eventuell sogar einen entgegengesetzten) Einfluss als die Vergrösserung des linken Ventrikels auf das Elektrocardiogramm ausübt, so kann dies nur daran liegen, dass eben die einzelnen Teile des Elektrocardiogramms von verschiedenen Teilen des Herzens beeinflusst werden.

Die Ergebnisse dieser statistischen Rechenarbeit sind in Folgendem niedergelegt, und zwar ist vorläufig nur der Versuch gemacht, die Form der Initialgruppe in Beziehung zu bringen zur Grösse des rechten und des linken Ventrikels. Es scheinen ähnliche Beziehungen auch für die Finalgruppe zu bestehen (bei überwiegendem rechten Herzen ist F. grösser als bei überwiegendem linken Herzen), doch möchten wir dies einer späteren Arbeit überlassen, da wir uns bei dieser Behauptung nicht auf genau bestimmte Zahlen beziehen können.

1) Linetzky, Die Beziehungen der Form des Elektrocardiogramms zu dem Lebensalter, der Herzgrösse und des Blutdrucks. Diese Zeitschr. S. 675.

2) Garten, Zusatz zu der Arbeit von E. Klement. Zeitschr. f. Biol. 1912. Bd. 58. S. 130.



Material.

Am günstigsten wäre es, nur gesunde und normale Subjecte zu untersuchen. Da wir aber niemals genau wissen, ob ein Herz gesund, vor allem nicht, ob es normal ist, und da ausserdem auch physiologische Bedingungen, z. B. das Alter, von grossem Einfluss sind, so kann man aus dem mehr oder weniger pathologischen Material nur dann richtige Urteile gewinnen, wenn man eine grosse Zahl von Fällen betrachtet. Nur dann können die kleinen Schwankungen, die durch Alter, Lage, Blutdruck und verschiedene andere Störungen bedingt sind, ausgeglichen werden.

Das Material, welches uns zur Verfügung stand, umfasste Elektrocardiogramme und Röntgenogramme von etwa 1800 Patienten. Aus dieser Zahl wurden auf Grund der Anamnese und des objectiven Untersuchungsbefundes alle diejenigen ausgeschlossen, welche an hochgradiger Arteriosklerose litten, welche dauernde Extrasystolien und Allodromien aufwiesen. Die jugendlichen Personen unter 20 Jahren, die aus bisher unaufgeklärtem Grunde sehr grosse Jp-Zacken haben, wurden weggelassen. Es blieben dann noch etwa 500 Patienten übrig, deren Elektrocardiogramme und Röntgensilhouette ausgemessen werden konnten.

Ergebnisse der Statistik.

In jeder der 500 Elektrocardiogrammkurven wurde die J-Zacke so wie die Jp-Zacke in mindestens 5 Einzel-Elektrocardiogrammen sorgfältig gemessen und dann jedesmal der Mittelwert berechnet. Aus der so gemessenen Grösse der J- und Jp-Zacke wurde dann das Verhältnis der beiden Zacken bestimmt, wobei jedesmal der Wert der Jp-Zacke = 1 gesetzt wurde. Wenn also beispielsweise die J-Zacke = 13 und die Jp-Zacke = 3 mm gemessen wurde, so wurde das Elektrocardiogramm unter 4,3 rubriciert (denn die J-Zacke war 4,3 mal grösser als die Jp-Zacke). Es geschah dies, um die einzelnen Elektrocardiogramme leichter gruppieren zu können. Andererseits wurden die Abstände des rechten und linken Herzrandes von der Mittellinie in den vorhandenen Röntgensilhouetten gemessen. Aus denselben Gründen wie bei den Elektrocardiogrammen wurde auch hier nur die Verhältniszahl genommen, und zwar setzten wir den rechten Diameter = 1. Wenn also z. B. der rechte Diameter 4 und der linke 7 betrug, so wurde das Röntgenogramm unter 1,75 rubriciert (denn der linke Diameter war 1,75 mal grösser als der rechte).

Die einzelnen Fälle wurden nach dem röntgenologisch ermittelten Verhältnis des linken zum rechten Diameter transversus geordnet. Wir erhielten Werte von 1,2—3,6 (der Wert 1,2 bedeutet, dass das Herz ziemlich central steht, der Wert von 3,6 bedeutet, dass der linke Ventrikel sehr stark hypertrophiert ist). Entsprechend dieser röntgenologischen Skala wurden die Elektrocardiogramme in 13 Gruppen eingeteilt, und in jeder Gruppe wurden die Mittelwerte aus dem Verhältnis von J zu Jp bestimmt, und zwar wurde dieser Mittelwert für je 100 Elektrocardiogramme immer einzeln bestimmt, um es anschaulich zu machen, welche Abweichungen von den gefundenen Mittelzahlen etwa vorkommen. Die folgende Tabelle

enthält die Zusammenstellung der Resultate und dürfte nach dem Gesagten sich selbst erklären. Die Mittelwerte aus allen Messungen sind in der fettgedruckten Zahl angegeben, darunter befindet sich der wahrscheinliche Fehler, der nach der Gausschen Formel berechnet wurde,

$$F = \pm 0{,}674 \sqrt{\frac{S}{n \cdot (n-1)}},$$

in welcher F den wirklichen Fehler, S die Summe der Quadrate aus den Abweichungen der einzelnen Werte vom Mittelwert bezeichnet, und n die Anzahl der Beobachtungen.

	Mittelwerte aus je	Das Verhältnis des linken zum rechten Mittelabstand nach Röntgenogramm												
		1,2	**1,4**	**1,6**	**1,8**	**2,0**	**2,2**	**2,4**	**2,6**	**2,8**	**3,0**	**3,2**	**3,4**	**3,6**
Mittlere Grösse der Jp-Zacke für J = 100	1. Hundert	—	2,9	3,2	3,8	3,9	4,0	4,0	4,2	4,4	4,7	4,6	4,9	5,5
	2. Hundert	2,6	3,0	2,5	2,8	3,0	3,3	3,6	3,9	4,2	4,3	4,0	5,1	6,2
	3. Hundert	2,4	2,4	2,5	2,7	3,0	3,1	3,1	3,2	3,6	4,0	4,1	4,5	5,2
	4. Hundert	2,3	2,3	2,4	2,5	2,9	2,3	3,0	3,1	3,2	3,4	3,5	3,9	4,4
	5. Hundert	—	—	2,3	2,4	2,6	2,7	2,8	2,9	3,1	3,3	—	—	—
	Mittelwert	**2,4**	**2,6**	**2,6**	**2,9**	**3,1**	**3,1**	**3,3**	**3,5**	**3,7**	**3,9**	**4,0**	**4,6**	**5,3**
	Wahrscheinlicher Fehler ±	0,06	0,12	0,11	0,17	0,15	0,19	0,15	0,17	0,18	0,18	0,15	0,18	0,25

Uebersichtlicher erscheinen die Resultate in den Kurven der Abb. 2. Hier bezeichnet die Abscisse das Verhältnis des linken zum rechten Ventrikel, die Ordinate das Verhältnis der J-Zacke zur Jp-Zacke; je weiter nach rechts, desto grösser ist also relativ der linke Ventrikel, je weiter nach oben, desto grösser ist also relativ die J-Zacke[1]).

Da alle Kurven von links unten nach rechts oben verlaufen, so sieht man deutlich: je grösser der linke Ventrikel, desto grösser ist J, und da die Kurven auch nach links und unten verlaufen, so sieht man deutlich: je grösser der rechte Ventrikel, desto grösser ist Jp.

Die nicht unterbrochenen Linien geben die Ergebnisse von je 100 Einzelmessungen wieder, und man sieht, dass die Kurven zwar im einzelnen etwas von einander abweichen, aber doch im ganzen annähernd identisch verlaufen.

Die Mittelwerte werden durch die stark ausgezogene mittlere (punctiert gezeichnete) Kurve dargestellt, und die sie umgebende schraffierte Fläche bezeichnet die wahrscheinliche Fehlerbreite.

Man erkennt daraus deutlich, dass der Einfluss des Verhältnisses des rechten zum linken Ventrikel auf das Elektrocardiogramm auf alle Fälle ausserhalb der Fehlergrenze liegt. Denn es lässt

1) In den Kurven sind die Punkte genau angegeben, in der Tabelle sind dagegen der Uebersichtlichkeit halber die zweiten Decimalen überall (ausser beim wahrscheinlichen Fehler) weggelassen. In der letzten Columne findet sich ausserdem eine allerdings vollkommen belanglose Differenz (5,3 statt 5,2 in der Kurve), worauf diese beruht und ob die Zahl 5,2 oder 5,3 richtig ist, lässt sich im Augenblick nicht angeben, da Herr Dr. Vögelmann die Kurven mit nach Russland genommen hat und jetzt wegen des Krieges nicht erreichbar ist.

sich eine annähernd gleichmässig gekrümmte parabelförmige Linie durch das schraffierte Feld legen. An Zahlen ergibt sich folgendes:

Wenn der rechte Ventrikel annähernd ebenso gross ist wie der linke ($\frac{Dl}{Dr} = 1,2$), so ist die Jp-Zacke relativ gross (etwa 40 pCt. der J-Zacke), wenn dagegen der linke Ventrikel den rechten an Grösse weitaus überwiegt ($\frac{Dl}{Dr} = 3,6$), so ist die Jp-Zacke nur halb so gross (etwa 20 pCt. der J-Zacke).

Diese eben angegebenen Verhältniszahlen sind sicherlich richtig, und damit dürfte erwiesen sein, dass das Verhältnis des rechten zum linken Ventrikel, oder genauer gesagt, des rechten zum linken Diameter transversus von wesentlichem Einfluss auf die Form der J-Gruppe ist.

Die absoluten Werte der einzelnen Zacken, die wir unseren Berechnungen zugrunde gelegt haben, sind dagegen aus folgenden Gründen nicht richtig. Es musste uns auffallen, dass im ganzen und im Durchschnitt die J-Gruppe grösser ist als es in dem Buch von Kraus und Nicolai im Durchschnitt angegeben ist. Es liess sich leicht feststellen, dass dies daran lag, dass wir bei diesen Versuchen diesmal unseren Berechnungen Kurven zugrunde gelegt haben, die nicht wie früher mit dem Edelmannschen Saitengalvanometer aufgenommen waren, sondern mit einem Apparat, den der eine von uns durch die Firma Dr. Erich F. Huth hat construieren lassen. Diese Apparate zeichnen nun leider, wie wir uns gerade bei dieser Gelegenheit überzeugen konnten, nicht dasselbe Elektrocardiogramm wie die Einthovenschen und Edelmannschen Apparate, und zwar dürfte diese unangenehme Trägheit, abgesehen von anderen Umständen, daher rühren, dass es der Firma Huth — wenigstens damals — nicht gelang, so dünne Fäden, wie Edelmann sie besitzt, herzustellen. Für die hier vorliegenden Fragen, wo es sich ja nur um Verhältniszahlen handelt, kommt dieser Umstand nicht in Betracht, für andere Dinge jedoch dürfte dies ungemein wichtig sein. Wir können daher die günstige Empfehlung, die wir seinerzeit dem Huthschen Instrumentarium ausgestellt haben, nicht mehr aufrecht erhalten. Vor allem auch, weil die Firma Huth nicht in der Lage oder nicht gewillt war, die mannigfachen Uebelstände abzustellen. In der II. medizinischen Klinik der Charité wird daher von jetzt ab wieder der Edelmannsche Apparat benutzt[1]).

1) Der erste mir seinerzeit gelieferte Apparat zeigte diesen Fehler nicht, offenbar war er mit einem von der Firma Edelmann gelieferten Faden versehen, ich muss also bedauern, in meiner damaligen Mitteilung einer Täuschung zum Opfer gefallen zu sein. Da der von der Firma Huth gelieferte Apparat auch in sonstiger Beziehung erhebliche technische Mängel hat, von denen ich damals glaubte, dass sie bei der späteren Fabrikation behoben werden könnten, was jedoch nicht geschehen ist, so habe ich die Firma Edelmann gebeten, nach denselben praktischen Principien, nach denen ich seinerzeit den Apparat bei der Firma Huth habe anfertigen lassen, einen praktischen Elektrocardiographen für den Arzt zu construieren. Wie die Firma mir mitteilt, sind die Vorarbeiten so weit vorgeschritten, dass dieser Apparat demnächst fertiggestell sein wird. Dieser Apparat wird dann hoffentlich die Vorzüge eines bequem zu handhabenden Instruments mit der von den älteren Apparaten dieser Firma her bekannten vorzüglichen Empfindlichkeit vereinigen.



Abb. 2.

Verhältnis der J-Zacke zur Jp-Zacke = $\frac{J}{Jp}$

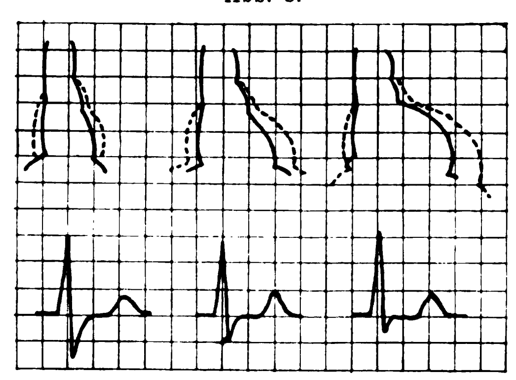
Verhältnis vom linken z. rechten Ventrikel $\frac{Dl}{Dr}$

- Ergebnisse von je 100 Messungen.
- Gesamtmittel.
- Breite des wahrscheinlichen Fehlers.



In der Abb. 3 sind die Herz-Röntgensilhouetten gezeichnet und die dementsprechenden Elektrocardiogramme.

Abb. 3.



Zusammenfassung.

Aus unseren Versuchen geht also in tatsächlicher Beziehung hervor, dass bei grossem linken Ventrikel die J-Zacke, bei grossem rechten Ventrikel die Jp-Zacke wächst.

Wir folgern aus diesen Versuchen:

1. Dass es richtig ist, dass die erste Ableitung (das Zweihände-Elektrocardiogramm) am besten das relative Verhältnis vom rechten zum linken Ventrikel wiedergibt, wie es der eine von uns an anderer Stelle schon aus theoretischen Gründen wahrscheinlich gemacht hat.
2. Dass die Möglichkeit einer Veränderung der J-Gruppe durch eine abweichende Stellung des Herzens (also durch einen abweichenden Contractionsablauf, relativ zu den beiden Armen) beweist, dass die einzelnen Teile des Elektrocardiogramms von verschiedenen Teilen des Herzens bedingt werden.



II.

Aus der II. medicinischen Klinik der Königlichen Charité, Berlin
(Director: Geh.-Rat Prof. Dr. Kraus).

Der Einfluss des Lebensalters auf die relative Grösse der J- und Jp-Zacke.

Von

Dr. **S. Vögelmann,** Moskau.

(Mit 2 Abbildungen im Text.)

Funaro und Nicolai (1) haben zuerst gezeigt, dass die Jp-Zacke bei Säuglingen ausserordentlich gross ist, eventuell sogar grösser als die J-Zacke. Diese auffallende Grösse bleibt bis zum ersten Jahre bestehen, dann sinkt sie sehr rasch. Heubner (2) hat deswegen die Jp-Zacke als Säuglingszacke bezeichnet. Auch Kraus (3) sagt in den Verhandlungen der Gesellschaft der Naturforscher und Aerzte, dass die „Jp-Zacke" bei Kindern und jungen Erwachsenen, hauptsächlich bei dem weiblichen Geschlecht, relativ gross sei.

Es fragt sich nun, ob die Jp-Zacke auch im späteren Lebensalter sich mit den Jahren noch weiterhin verändert. Da diese Aenderungen zweifellos relativ klein sind, lässt sich diese Frage sicher nur auf der Grundlage eines grossen statistischen Materials entscheiden. Die einzige Arbeit, welche sich in dieser Weise mit dem Einfluss des Lebensalters auf das Elektrocardiogramms beschäftigt, ist die von Linetzky (4), doch hat dieser nur die J- und F-Zacke berücksichtigt.

Ich folgte daher gern einer Aufforderung von Prof. Nicolai, diese Lücke auszufüllen, und habe aus dem Material, das schon in meiner Arbeit mit Nicolai (5) beschrieben ist, die Grösse der Jp-Zacke für die einzelnen Lebensalter nach denselben Prinzipien, die dort, sowie in der Arbeit von Linetzky (4) geschildert sind, berechnet. Doch zeigte es sich, dass die Durchrechnung von 400 Elektrocardiogrammen bereits genügte, da ich hierbei einwandfreie und vergleichbare Resultate erhielt.

Da das Material, das mir zur Verfügung stand, nur verhältnismässig sehr wenig Kinder-Elektrocardiogramme enthielt, war ich gezwungen, nur die Altersstufen über 15 Jahren zu berücksichtigen. Die gewonnenen Resultate sind in bezug auf die absolute Grösse der einzelnen Zacken nicht ohne weiteres mit den betreffenden Angaben von Funaro und Nicolai zu vergleichen, weil aus denselben Gründen, die in unserer oben citierten Arbeit auseinandergesetzt sind, die „Jp-Zacken" relativ zu gross sind, weil ein Apparat mit einem zu dicken und deshalb zu stark entspannten Faden benutzt wurde. Doch kommt dies für das Endresultat



nicht in Betracht, weil es hierbei ja nur auf die allmähliche Veränderung der Jp-Zacke ankommt.

In der folgenden Tabelle I sind die Ergebnisse der 400 Berechnungen zusammengestellt und zwar eingeteilt in Gruppen von je 100. Die fettgedruckten Zahlen in den unteren beiden Reihen geben die Mittelwerte und deren wahrscheinliche Fehler an.

Tabelle I.

	Mittelwerte aus je 100 Beobachtungen	Das Lebensalter in Jahren					
		15–20	21–30	31–40	41–50	51–60	61–70
Mittlere Grösse der Jp-Zacke für J = 100 in Millimetern	1. Hundert	30	30	39	37	36	35
	2. Hundert	44,4	39,1	31	33,5	36,6	32
	3. Hundert	46	35	43	26	27	26
	4. Hundert	45	36	32	34	31	23
Mitttelwert		**41,3**	**35**	**36,2**	**32,6**	**32,6**	**29**
Wahrscheinliche Fehler[1]) . . .		2,6	1,2	1,9	1,5	1,6	1,8

1) Nach Gausscher Formel:

$$F = \pm 0{,}674 \sqrt{\frac{S}{n\,(n-1)}}.$$

Die Abb. 1 gibt diese Mittelwerte, zeigt dasselbe in Kurvenform, die 4 nicht unterbrochenen Kurvenlinien geben die Einzelwerte von je 100 Beobachtungen, die punctiert gezeichnete Kurvenlinie gibt den Mittelwert und die schraffierte Fläche zeigt die wahrscheinliche Fehlerbreite.

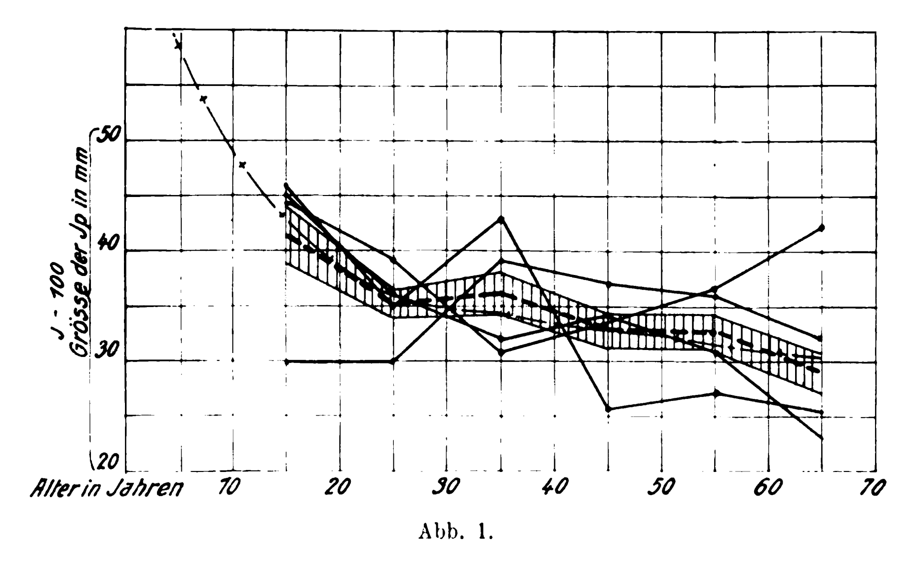


Abb. 1.

Man sieht aus diesen Kurven schon auf den ersten Blick sehr deutlich, dass die Grösse der Jp-Zacke vom 15. bis zum 70. Lebensjahre continuierlich sinkt, dass dieses Sinken vom 15. bis zum 25. Jahre aber ausserordentlich viel schneller erfolgt als später. Dies Resultat war zu erwarten, wenn man die ausserordentliche Grösse der Jp-Zacke



bei Neugeborenen bedenkt, dieselbe muss ja in dem ersten Lebensjahrzehnt noch viel bedeutender fallen, und von Kraus und Nicolai (12) ist daher auf S. 101 ihres Buches auf Grund einer ungefähren Schätzung die Grösse der Jp-Zackea nnähernd so angegeben, wie ich es tatsächlich gefunden habe.

Nimmt man nun die Werte von Heubner (2), Funaro und Nicolai (1), nach denen die Jp-Zacke bei Neugeborenen fast ebenso gross ist wie die J-Zacke (also 100 pCt. beträgt), hinzu und berücksichtigt man den Umstand, dass die wirkliche Kurve innerhalb der schraffierten Fläche verlaufen muss, so ergibt sich etwa die +—+—+-Linie als die wahrscheinliche Kurve der wirklichen Grösse der Jp-Zacke. Diese Kurve, die ja nur wenig von der wirklich gefundenen mittleren Kurve abweicht, lege ich den folgenden Betrachtungen zu Grunde.

Im Alter von 15 Jahren beträgt sie durchschnittlich 43 pCt. der J-Zacke, mit 25 Jahren ist sie bereits auf 36 pCt. (also um etwa 16 pCt. ihres ursprünglichen Wertes) gesunken und in den folgenden 40 Jahren sinkt sie dann nur noch bis auf 30 pCt., d. h. um weitere 14 pCt. ihres ursprünglichen Wertes.

Wenn wir uns fragen, was dieses Ergebnis zu bedeuten hat, so müssten wir nach den Ergebnissen meiner Arbeit mit Nicolai (5) schliessen, dass beim Säugling der Anteil des rechten Ventrikels wesentlich grösser ist als beim Erwachsenen, wir können weiter schliessen, dass dies Verhältnis sich im ersten Lebensjahr schnell ändert, um dann nur noch allmählich geringer werdende Aenderungen zu zeigen.

Dies Ergebnis stimmt vollkommen mit den anderweitig, vor allen von den Anatomen festgestellten Verhältnissen überein. Schon Beneke (6) hat Bestimmungen der Herzvolumina von Kindern aus verschiedenen Altersperioden veröffentlicht, aus denen hervorgeht, dass die Masse des Herzens beim Neugeborenen relativ grösser ist und dass hieran das rechte Herz wesentlich beteiligt ist. Die Gesamtmasse sinken dann noch im 1. bis 2. Lebensjahre auf ein relatives Minimum, um vom 3. bis zum 7. Jahre wieder erheblich zu steigen. Hiermit stehen die Angaben von Gerhardt (7) und auch die Erfahrungen von Dusch (8) im Einklang, wonach bei der objectiven Untersuchung an Lebenden das Herz von Kindern zwischen dem 3.—8. Lebensjahre relativ grösser erscheint als bei den Erwachsenen, um dann allmählich zu wachsen. Gierke (9) konnte dabei noch feststellen, dass bei den herausgeschnittenen Kinderherzen der rechte und linke Ventrikel zumeist ziemlich gleich waren. Genaue Messungen der relativen Grösse des rechten und linken Ventrikels im Kindesalter finden wir schon bei Bednar (10). Beim Neugeborenen differiert die Dicke der Wand des linken und des rechten Ventrikels nur wenig von einander (Fötusherz), und es verhält sich das Gewicht des Ventrikels wie 1,3 : 1, beim Erwachsenen wie 2,62 : 1. Auch die Befunde von Rilliet und Barthez (11) über die Grösse des rechten und linken Ventrikels bis zum Alter von 6 Jahren weichen nur wenig von den Befunden Bednars ab. Zur Erläuterung ist umstehend eine Vergleichungstabelle der Messung wiedergegeben.



Tabelle II.

Masse für die Dicke der Ventrikelnwandungen in Centimetern.

	Linker Ventrikel	Rechter Ventrikel
Bei Neugeborenen nach Bednar .	0,44—0,68	0,34—0,44
Bis zum Alter von 6 Jahren nach Rilliet und Barthez. . . .	nicht ganz 1,0	0,3

In jüngster Zeit hat nun der schwedische Forscher Wideröe (13) (Die Massenverhältnisse des Herzens) sehr genaue Messungen des relativen Gewichts des rechten und linken Ventrikels an Leichen ausgeführt. Seine Resultate sind in der Kurve der Abb. 2 wiedergegeben. Man sieht, dass die Kurvenform, welche anatomisch das Verhältnis des rechten zum linken Ventrikel bestimmt, genau übereinstimmt mit der Kurvenform, welche ich aus der Messung des Elektrocardiogramms bekommen habe (vgl. Abb. 1).

Verhältnis des rechten zum linken Ventrikel.

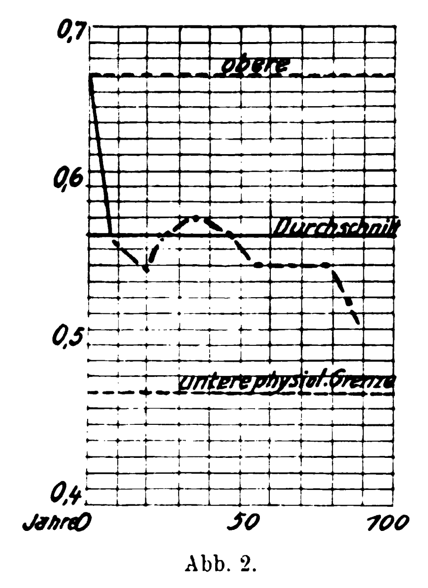


Abb. 2.

Es ist dies also ein neuer und offenbar vollkommen schlagender Beweis, dass die von uns in der vorigen Arbeit ausgesprochene Meinung, dass — praktisch genommen — die J-Zacke dem linken und die Jp-Zacke dem rechten Ventrikel entspricht, richtig ist.

Literatur.

1. Funaro und Nicolai, Das Elektrocardiogramm des Säuglings. Centralbl. f. Phys. Bd. 22. Nr. 2.
2. Heubner, Das Elektrocardiogramm des Säuglings und des Kindes. Monatsschr. f. Kinderh. 1908. Bd. 7.
3. Kraus, Zur Lehre vom Elektrocardiogramm. Verhandl. d. Ges. f. Naturf. Münchener med. Wochenschr. 1908. Nr. 45.
4. Linetzky, Die Beziehungen der Form des Elektrocardiogramms zu dem Lebensalter, der Herzgrösse und des Blutdrucks. Diese Zeitschr. 1911. Bd. 9.



5. Nicolai und Vögelmann, Die Beziehungen der Form der Initialgruppen des Elektrocardiogramms zu den beiden Herzventrikeln. Diese Zeitschr. 1914.
6. Handbuch der Kinderkrankheiten von Gerhard. Bd. 4. II. Abt. S. 269.
7. Gerhardt, Lehrbuch der Auscultation und Percussion. 3. Aufl. S. 292.
8. Dusch, Die Krankheiten des Myocardiums. Handb. d. Kinderkrkh. v. Gerhard. S. 271.
9. Gierke, Ueber Lage und Grösse des Herzens im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 2. N. F. S. 394.
10. Bednar, Die Krankheiten des Neugeborenen und Säuglings. III. Wien 1853.
11. Rilliet et Barthez, Traité clinique et pratique des maladies des enfants. 2. éd. Paris.
12. Kraus und Nicolai, Das Elektrocardiogramm des gesunden und kranken Menschen. Leipzig 1910.
13. Wideröe, Die Massenverhältnisse des Herzens unter pathologischen Zuständen. Christiania 1911.



III.

Aus der hydrotherapeutischen Anstalt der Universität Berlin
(Leiter: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Brieger).

Untersuchungen über das Wesen der hydriatischen Reaction.

Von

Arthur Hirschfeld.

(Mit 3 Abbildungen im Text.)

Wenn ein Kältereiz die Haut eines Menschen trifft, so wird an dieser Stelle die Haut blass, die in der Haut verlaufenden feinen Blutgefässe und die Capillaren contrahieren sich. Aber nicht nur an der von dem Reiz betroffenen Stelle tritt dieser Effect ein, sondern sämtliche peripheren[1]) Gefässe der Haut reagieren auf den Kältereiz mit einer Contraction, während die Gefässe des Inneren sich compensatorisch erweitern. Bei der Wirkung einer Kälteapplication auf die Haut muss man zwischen einem primären und secundären Effect unterscheiden. Die primäre Wirkung eines Kaltreizes besteht, gleichgültig, ob ein localer oder allgemeiner Kältereiz eingewirkt hat, in einer Contraction der peripheren Gefässe. Die secundäre Wirkung ist je nach der Dauer des Kältereizes und seiner Intensität, sowie dem Füllungszustande der Gefässe verschieden.

Hat ein kurzer, kräftiger Kältereiz eingewirkt, so werden sich gleich nach dem Aufhören dieses Reizes die peripheren Gefässe stark erweitern; man erkennt dies an einer lebhaften Rötung der Haut. Lässt man längere Zeit hindurch den Kältereiz einwirken, so erhält man einen Zustand, bei dem die Haut blass bleibt und sich nach dem Aufhören des Reizes nicht rötet, in solchen Fällen friert der Badende. Uebt man einen noch länger dauernden kräftigen Kältereiz aus, so sieht man, wie sich z. B. unter einem lange liegenden Eisbeutel die Haut hochrot mit einem Stich ins Bläuliche verfärbt. Diese Farbe bleibt noch längere Zeit nach dem Aufhören des Kältereizes bestehen. Die nach einem kurzen kräftigen Kältereiz folgende

1) Unter den Gefässen der Peripherie hat man die Summe der Capillaren und der grösseren sowie kleineren Gefässe der Arme und Beine sowie des Kopfes, mit Ausnahme des Gehirns, und des Rumpfes zu verstehen; die Gefässe des Inneren sind dagegen die des Gehirns und der Brust- und Bauchhöhle, wobei die der Bauchhöhle, des Splanchnicusgebietes, eine prädominierende Rolle einnehmen. Man vergleiche hierzu die zusammenfassenden Arbeiten von E. Weber, Der Einfluss psychischer Vorgänge auf den Körper, Berlin 1910, Julius Springer, und O. Müller und E. Veiel, Sammlung klinischer Vorträge, 194/196 und 199/201.



Rötung der Haut nennt man die Reaction oder die hydriatisch reactive Rötung.

Je nach der Dauer und Intensität der Kälteapplicationen erhält man verschiedene Effecte, nämlich eine reactive Rötung nach kurzen, intensiven Proceduren, das Ausbleiben einer Reaction nach längeren Proceduren und eine bläulich-rote Verfärbung der Haut während und nach lang dauernden und stark kalten Wasseranwendungen.

Es fragt sich nun, wie diese verschiedenen Effecte zu erklären sind?

Das Eintreten der bläulich-roten Verfärbung der Haut ist von den Autoren durch eine Gefässlähmung erklärt worden. So schreibt Matthes[1]): „Excessive thermische Reize, und zwar sowohl Kälte wie Wärme, führen Gefässerweiterungen unter Lähmungen der Gefässe herbei." Wie diese zu erklären sind, gibt er nicht an, er lässt nur die Frage offen, ob sie auf einer Dilatatorenreizung, das seiner Ansicht nach Wahrscheinlichere, beruhen, oder durch Ermüdung, also eine rein musculäre Erscheinung, zu erklären sind. Bei dieser Erweiterung der Gefässe sinkt jedenfalls stets der Tonus [Matthes[1])].

Wir müssen uns nun bei der Untersuchung dieser Frage Folgendes vergegenwärtigen. Durch den starken Kältereiz werden, wie durch jeden Kältereiz, die Gefässe contrahiert. Dass sich hierbei die Capillaren und die grösseren Gefässe verschieden verhalten, ist bisher nicht bewiesen; die für ein differentes Verhalten der oberflächlichen und tieferen Gefässe sprechenden Versuche, die mittels der verschiedensten sphygmographischen Methoden angestellt sind, lassen keine eindeutige Lösung der Frage zu, da die Erklärung sphygmographischer Aufnahmen der Pulsdruckkurven mit den grössten Schwierigkeiten verknüpft, ja bisweilen unmöglich ist[2]). Wir können also m. E., ohne einen principiellen Fehler zu begehen, annehmen, dass die Contractionsänderungen der oberflächlichen Gefässe in gleicher Weise bei den tiefer gelegenen Gefässen zu finden sind. Mit der Erreichung der primären Contraction ist aber in dem vorliegenden Falle die Kälteapplication noch nicht beendet; denn jetzt beginnt die Eisblase oder der starke Kältereiz[3]) direct abkühlend auf die Haut zu wirken. Die Kälte kann, wie wir aus Versuchen von Silva[4]) wissen, die obersten Schichten durchdringen und eine nicht unbeträchtliche Tiefenwirkung entfalten, d. h. allmählich wird progressiv von aussen nach innen das unter der Eisblase liegende Gewebe abgekühlt. Die peripheren Gefässe werden dabei, wie Lewin und ich[5]) zeigen konnten, unter Blutdrucksteigerung contrahiert. Analog wie die hautrötenden Mittel auch in den tieferen Schichten hyperämisierend wirken[6]), werden durch die Kälte-

1) Matthes, Lehrbuch der klinischen Hydrotherapie. S. 34.

2) Vgl. Tigerstedt, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 4. Aufl. Bd. 1. S. 261.

3) Es ist hierbei gleichgültig, ob der Kältereiz in einer Eisblase, einem Chloräthylspray, sehr kalten feuchten Umschlägen, oder anderen Proceduren besteht.

4) Silva, La Riforma medica. 1886. No. 253.

5) Hirschfeld und Lewin, Die Wirkung des Herzschlauchs auf das Herz und die Gefässe. Zeitschr. f. physik. u. diät. Ther. 1914. H. 1.

6) A. Bier, Hyperämie als Heilmittel. 1903. S. 21.



wirkung ausser den oberflächlichen auch die tieferen Gefässe contrahiert. Infolge dieser schlechteren Blutversorgung und als die directe Folge der Abkühlung werden auch die Nerven in Mitleidenschaft gezogen. Aus Versuchen, die Goldscheider[1]) über die Hautsensibilität angestellt hat, geht hervor, dass nach der Abkühlung die Erregbarkeit für Temperaturreize herabgesetzt war, sowohl für flächenhafte, wie für punktförmige Reize. Das Gefühl für Kälte hört also verhältnismässig früh unter einer Eisblase auf, die Sensibilität ist zuerst herabgesetzt und später, wenn die Haut bläulich-rot wird, gänzlich erloschen; denn nach Grützner[2]) wird beim Säugetier durch Kälte die Erregbarkeit aller Nervenfasern herabgesetzt. Auf dieses Princip sich stützend, stellte Trendelenburg[3]) seine Versuche über die reizlose Ausschaltung von Rückenmarksabschnitten an, indem er Teile des Rückenmarks abkühlte, und so die unteren Centren unabhängig von dem Einflusse der höheren Centren machte. Etwas Aehnliches kommt für die Wirkung der Eisblase auf die Gefässnerven in Frage. Die Erregbarkeit der Nerven des unter der Eisblase liegenden Gewebes wird herabgesetzt, und allmählich werden die Gefässe dem Nerveneinfluss entzogen. Sie hängen dann hinsichtlich ihrer Blutfülle nicht mehr von der Beeinflussung durch die Vasomotoren ab, sondern von dem Blutdruck, der, wie aus den vorhin erwähnten Versuchen hervorgeht[4]), erhöht ist. Es wird also in das unter der Eisblase liegende Gewebe mehr Blut hineingepumpt, als normalerweise bei einem Kältereiz in ihm vorhanden ist. Es entwickelt sich eine arterielle Hyperämie. Durch die Venen wird aber nicht, der vermehrten Zufuhr entsprechend, das Blut wieder fortgeschafft, und es entsteht allmählich eine Stase, die sich durch eine bläulich-rote Verfärbung der Haut kund gibt.

Auf diese Weise hat man sich die Hyperämie bei langen, intensiven Kälteproceduren zu erklären. Sie kommt durch eine Lähmung der Gefässnerven infolge der intensiven Abkühlung zustande, ist aber keineswegs auf eine Ermüdung der Vasoconstrictoren zurückzuführen. Die bei einer nicht so lange dauernden Kälteprocedur auftretende Abblassung der Haut beruht dann darauf, dass die Herabsetzung der Nervenerregbarkeit sich noch nicht hat ausbilden können und demzufolge auch alle Folgezustände dieser herabgesetzten Nervenerregbarkeit ausgeblieben sind. In diesem Falle bleibt die Haut blass, weil die primäre Contraction der Gefässe nicht einer Gefässerweiterung Platz gemacht hat.

Wie steht es nun aber mit der nach kurzen, kalten Proceduren auftretenden Rötung, der sogen. hydriatischen Reaction?

Die bisher beschriebenen Zustände sind während einer Kälteapplication zu beobachten. Die reactive Rötung ist dadurch ausgezeichnet, dass sie erst nach einer Kälteprocedur, und zwar nach einer kurzen, intensiven auftritt. Mit den Ursachen dieser Reaction haben sich schon

1) Goldscheider, Beiträge zur Lehre von der Hautsensibilität. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 74. H. 3 u. 4.

2) Grützner, Pflügers Arch. f. Physiol. Bd. 17, S. 215; Bd. 53, S. 83; Bd. 58, S. 69.

3) Trendelenburg, Pflügers Arch. f. Physiol. 1910. Bd. 136.

4) Hirschfeld und Lewin, a. a. O.



von jeher die Hydrotherapeuten beschäftigt, da sie ja die Grundlage einer wirklich rationellen Hydrotherapie bildet.

Winternitz[1]) glaubt, „dass zahlreiche Momente dafür sprechen, dass Gefässerweiterung auf Kälte kein passiver Vorgang, sondern ein activer sei. Wahrscheinlich wird unter thermischen Reizen eine Erregung der Hemmungsnerven hervorgerufen, die die Wirkung der Vasoconstrictoren überwindet". Nun ist die Lehre von den Hemmungsnerven, deren Bestehen in erster Linie Sherrington[2]) vertritt, physiologisch durchaus nicht bewiesen. Im Gegenteil ist von den Physiologen die Existenz besonderer Hemmungsnerven nur zur einfacheren Erklärung complicierter Vorgänge angenommen worden. Es handelt sich dabei um Annahmen, die nur zur Deutung einer ganz bestimmten Erscheinung gemacht wurden, und die bisher bei genauerer Nachprüfung der Sachlage immer als unbegründet zurückgewiesen werden konnten [vgl. H. Munk[3]), A. Hirschfeld[4])]. Somit müssen wir in jedem Falle danach trachten, ob nicht eine andere Erklärung, als die der Annahme von Hemmungsnerven, unserem physiologischen Denken vollständig genügt.

Ausserdem behauptet Winternitz und seine Schule, dass die secundäre Erweiterung der Gefässe nach Kältereizen nicht mit einer Herabsetzung des Tonus, sondern mit einer Tonussteigerung verbunden sei. Diese physiologisch unmögliche Auffassung unterzieht Matthes[5]) in seinem Lehrbuche einer eingehenden kritischen Würdigung. In der Tat können wir uns nicht vorstellen, wie sich ein Gefäss erweitern soll, ohne dabei an Tonus, d. h. an Spannung, zu verlieren. Diese Auffassung ist nur möglich, wenn man sich die Gefässe als elastische Röhren vorstellt, die durch die Dilatation über ihre Mittelstellung gedehnt werden, und nun das Bestreben haben, in ihre Mittelstellung zurückzukehren. Auf diesen Punkt soll später eingegangen werden.

Buxbaum[6]), ein Schüler von Winternitz, ist auf die Frage nach dem Wesen der Reaction nicht näher eingegangen. Er definiert die Reaction als eine active Erweiterung der Gefässe, ohne dies näher zu begründen. Strassburger[7]) dagegen beschäftigt sich eingehender mit diesem Problem, dem er mit folgender Erklärung näher zu kommen sucht: Nach seiner Ansicht darf man wohl annehmen, „dass zugleich mit den Vasoconstrictoren die Vasodilatatoren gereizt werden. Es ist eine auch sonst in der Physiologie bekannte Tatsache, dass bei gleich starker,

1) Winternitz, Die Hydrotherapie auf physiologischer und klinischer Grundlage. II. Aufl. Bd. 1. S. 52.

2) Sherrington, Philosoph. transactions. Ser. B. Vol. CXC.

3) H. Munk, Ueber das Verhalten der niederen Teile des Cerebrospinalsystems nach der Ausschaltung höherer Teile. Sitzungsber. d. Kgl. Akad. d. Wissensch. 1909. 44. Bd. S. 1106.

4) A. Hirschfeld, Das Verhalten der Reflexe nach der Querdurchtrennung des menschlichen Rückenmarks. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1912.

5) Matthes, a. a. O. S. 25.

6) Buxbaum, Lehrbuch der Hydrotherapie. II. Aufl. S. 68.

7) Strassburger, Einführung in die Hydrotherapie und Thermotherapie. 1909. S. 38.



gleichzeitig erfolgender Reizung dieser beiden Nervenarten die Vasoconstrictoren das Uebergewicht bekommen und somit eine Gefässverengerung bewirken. Die Reizung der Dilatatoren hält dafür aber länger vor, so dass nach Abklingen der Vasoconstriction nunmehr durch einen activen Nervenvorgang, nicht also einfach passiv durch Nachlassen des Tonus, eine Gefässerweiterung auftritt."

Diese von Strassburger angenommene gleichzeitige Reizung der Vasoconstrictoren und Vasodilatatoren ist durch nichts bewiesen. Im Gegenteil deuten die bisher gemachten Erfahrungen darauf hin, dass durch einen kurzen Kältereiz nur die Vasoconstrictoren gereizt werden. Der Kältereiz ist ein absolut specifischer Reiz und erregt als solcher nur die Vasoconstrictoren, wohingegen ein Wärmereiz, wofern er nicht excessiv hohe Temperaturen erreicht, die als Schmerzreize wirken, eine Vasodilatation hervorruft. Es erscheint überhaupt fraglich, ob diese Vasodilatation auf einer directen Nervenerregung beruht, d. h., ob es echte Vasodilatatoren gibt. Zwar sind in der Medulla oblongata z. B. von E. Weber[1]) Centren gefunden worden, nach deren Reizung eine Erweiterung der Hirngefässe aufgetreten ist, allein damit ist die Existenz echter Vasodilatatoren noch nicht bewiesen. Durch die Erregung von Vasodilatatoren müssten sich die Gefässe erweitern und die in den Gefässen liegenden Muskeln müssten länger werden, damit dieser Effect zustände käme. Physiologisch hat man aber bisher nur beobachtet, dass durch eine Nervenreizung eine Muskelcontraction eintritt. Die Blutgefässe besitzen normalerweise einen Tonus, genau wie die quergestreiften Muskeln befinden sich die Muskeln der Blutgefässe in einem Zustande fortwährender, wenn auch geringer Spannung. Treffen nun Reize den Körper, die eine Vasodilatation mit sich bringen, so wird mehr oder weniger dieser Zustand der Spannung aufgehoben, ohne dass deshalb ein activer Vorgang dabei mitzuspielen braucht. Mit dieser Ansicht stimmen recht gut Versuche überein, die ich vor einiger Zeit[2]) veröffentlicht habe. Durch ein Kohlensäurebad werden die peripheren Gefässe stark erweitert. Uebt man nach einem solchen einen Kältereiz aus, so müsste bei dem Bestehen echter Vasodilatatoren dieser Reiz ziemlich wirkungslos ausfallen, man sieht aber, dass man fast immer, auch bei erweiterten Gefässen, eine deutliche Vasoconstriction erhält. Auch während eines Kohlensäurebades kann man, wie aus noch unveröffentlichten Versuchen hervorgeht, immer bei bestehender Erweiterung der peripheren Gefässe durch Einwirkung eines Kältereizes eine vorübergehende Vasoconstriction erhalten, und wenn man während eines Kohlensäurebades die Aufmerksamkeit des Badenden zu fesseln versucht, so sieht man, dass die erweiterten Blutgefässe sich bei jeder Aufmerksamkeitsfesselung prompt zusammenziehen. Auch die Versuche von Bowditch und Warren[3]), die

1) E. Weber, Ueber die Selbständigkeit des Gehirns in der Regulierung seiner Blutversorgung. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1908. S. 457ff.

2) A. Hirschfeld, Beiträge zur Wirkung der Bäder auf den Kreislauf. Einige Versuche über die Beeinflussung der Gefässreflexe durch kohlensäurehaltige Bäder. Veröffentl. d. Centralstelle f. Balneol. Bd. 1. H. 6.

3) Bowditch and Warren, Journ. of Physiol. 1886. Vol. VII.



gefunden hatten, dass die gefässerweiternden Nerven durch schwache Ströme von geringer [Frequenz. die gefässverengernden Nerven durch stärkere Ströme von höherer Frequenz erregt werden, können zwanglos anders erklärt werden, indem diese stärkeren Ströme als Schmerzreize wirksam sein können.

Ganz den Ausführungen von Winternitz schliesst sich Glax[1]) an, wenn er die Reaction in folgender Weise beschreibt: „Lassen wir auf eine Hautstelle einen flüchtigen Kältereiz einwirken, so bemerken wir zunächst ein kurz dauerndes Erblassen der Haut, welches von einer länger andauernden Rötung gefolgt ist. Der Kältereiz hat eine Contraction der glatten Muskelfasern der Blutgefässe und der Haut ausgelöst. . . . . Die Arterien, Capillaren und Venen verengern sich, die Haut wird anämisch und zeigt das bekannte Bild der Cutis anserina; kurz darauf folgt eine wahrscheinlich auf Erregung der Vasodilatatoren beruhende Erweiterung der Blutgefässe, eine active Congestion ohne Verlust des Tonus.“ Gegen diese Ansicht kann man dieselben Gründe geltend machen, wie gegen die Ausführungen von Winternitz. Weder die von Winternitz und seiner Schule noch die von Strassburger aufgestellten Theorien können unserem physiologischen Denken genügen; sie sind vielmehr Hypothesen, die nur zur Erklärung dieses einen Phänomens aufgestellt sind.

Von einem gänzlich anderen Gesichtspunkte geht Baruch[2]) aus. Nach ihm zerfällt die Reaction in eine Nerven- oder Reflexreaction und Gefäss- oder vasomotorische Reaction, die zwar gewöhnlich zusammen wirken, dennoch aber gesondert betrachtet werden müssen.

Die Nerven- oder Reflexreaction ist eine mehr allgemeine Antwort des ganzen Organismus auf den starken thermischen Reiz. Durch den thermischen Reiz werden die sensiblen Nervenfasern erregt, von dort aus wird der Reiz dem Centralorgan übermittelt, und dann folgt als Reaction ein allgemeiner nervöser Vorgang, der sich entweder in einer reflectorischen Vertiefung der Atmung oder in einem allgemeinen Gefühl von Erfrischung des ganzen Organismus kund geben kann. Diese Nervenreaction tritt z. B. dann auf, wenn man einen Ohnmächtigen mit Wasser besprengt und ihn so zum Leben zurückruft.

Principiell verschieden und in diesem Zusammenhange uns mehr interessierend ist die vasomotorische oder Gefässreaction. Sie trägt mehr localen Charakter. Durch den Kältereiz wird die Haut und das darunter liegende Gewebe mit allen seinen Capillaren abgekühlt. Am energischsten tritt dies dann ein, wenn man die Haut durch einen Chloräthylspray zum Gefrieren bringt. Dabei wird dann die betreffende Hautpartie vollständig anämisch. Sie wird dies dadurch, dass durch die extreme Abkühlung die in der Haut und in den Gefässen liegenden glatten Muskelfasern, die glatten Musculi arrectores pilorum und die ebenfalls glatten Muskelfasern der Tunica propria der Gefässe, auf das Aeusserste contrahiert werden. Nun sind die in der Hydrotherapie ausgeübten Reize nie so weitgehend, wie die bei der Anwendung eines Aethylchloridsprays,

1) Glax, Lehrbuch der Balneotherapie. 1897. Bd. 1. S. 51.

2) Baruch, Hydrotherapie. Berlin 1904.



immerhin werden auch durch die relativ viel schwächeren Reize die glatten Muskelfasern der Haut energisch zusammengezogen, man bekommt eine „Gänsehaut". Dadurch wird das Blut aus den Capillaren der Haut herausgepresst und zu den inneren Organen getrieben, die Haut wird relativ anämisch. Das von dem Kältereiz betroffene Gewebe ist gegenüber der Umgebung kälter, da sich das Blut aus der von dem Kältereiz getroffenen Stelle zurückgezogen hat, und es entwickelt sich eine collaterale Hyperämie.

P. Schultz[1]) hat beim Frosch festgestellt, dass Kälte mässig reizend auf die glatten Muskelfasern wirkt. Während des Kältereizes sind also die glatten Muskelfasern und die elastischen Fasern des ganzen vom Kältereiz betroffenen Gewebes contrahiert und das in ihm befindliche Blut fortgedrängt. Hört nun der Kältereiz auf, so strömt das Blut gierig in das relativ anämische Gewebe; denn nach den Arbeiten von Bier[2]) unterliegt es keinem Zweifel, „dass anämisch gewesene Gewebe mit grosser Kraft arterielles Blut anlocken". Mit dem Aufhören des Kältereizes drängt nun das Blut vermöge des Bierschen „Blutgefühls" in das relativ anämische Gewebe. Dabei werden die glatten Muskelfasern der Haut, die durch den Kältereiz auch abgekühlt waren, wieder erwärmt. Indem nun das neu hinzutretende Blut, das wärmer ist als die abgekühlte Stelle, als Warmreiz wirkt, müssen sich die glatten Muskelfasern der Haut ausdehnen, und zwar muss die Ausdehnung über die vor der Einwirkung des Kaltreizes innegehabten Nullstellung erfolgen. Mit der Ausdehnung der glatten Muskelfasern wird nun mehr Platz geschaffen und die Blutgefässe können sich erweitern, so dass also bei dem Zustandekommen der reactiven Rötung zwei Vorgänge beteiligt sind, die sich gegenseitig ergänzen, nämlich das „Blutgefühl" der Gewebe und die durch die Erschlaffung der glatten Muskelfasern bedingte Erweiterung der Gefässe.

Nach der Baruchschen Theorie hat man sich die Reaction also so vorzustellen, dass durch den Kältereiz die glatten Muskelfasern der Haut contrahiert werden und dadurch das Blut aus dem vom Kältereiz getroffenen Gewebe verdrängt wird. Nach dem Aufhören des Reizes strömt das Blut wieder in die relativ anämischen Partien[3]), erwärmt die abgekühlten Stellen und bringt die contrahierten Muskelfasern zur Erschlaffung. Dadurch werden dann die Gefässe stark erweitert, so dass das Resultat die reactive Rötung ist.

Diese Theorie fällt in dem Augenblick, wenn es nicht gelingt, die Anteilnahme der glatten Muskelfasern an dem Zustandekommen der Reaction nachzuweisen. Auf Anregung des Herrn Prof. Baruch habe ich[4]) es unternommen, diese Frage experimentell nachzuprüfen.

Die Beeinflussung der glatten Musculatur durch thermische Reize ist bisher nur an Kaltblütern untersucht worden. P. Schultz[5]) konnte an

1) P. Schultz, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1897.

2) Bier, Die Entstehung des Collateralkreislaufes. Virchows Arch. Bd. 147.

3) Ob nicht das „Blutgefühl" auf diese Erschlaffung der glatten Muskelfasern zurückzuführen ist, bedarf noch der genauen Nachprüfung.

4) A. Hirschfeld, Die Wirkung thermischer Reize auf die glatte Musculatur des Menschen. Demonstration in der Hufelandschen Gesellschaft, Sitz. v. 11. 12. 1913.

5) P. Schultz, a. a. O. H. 1.



der glatten Musculatur des Frosches zeigen, dass die Wärme erschlaffend, die Kälte mässig reizend wirkt. Dabei wird durch jede Temperaturschwankung infolge Nervenreizung eine reflectorische Contraction des glatten Muskels erzielt, welche sich nicht bei Lähmungen vorfindet, da sie die Intaktheit des Nervenapparates voraussetzt.

Die glatte Musculatur des Menschen ist bisher in bezug auf ihr Verhalten nach thermischen Reizen noch nicht untersucht worden. Für die Hydrotherapie und Balneologie ist aber das im Tierversuch gewonnene Resultat noch nicht beweisend. Erst wenn durch Versuche am Menschen eine Uebereinstimmung damit festgestellt ist, erlangt der Tierversuch beweisende Kraft. Dies kommt daher, weil die Haut des Tieres von der des Menschen absolut verschieden ist. Schon durch das blosse Vorhandensein des Pelzes kann eine hydriatische Procedur nicht so wie beim Menschen wirken. Denn einmal kann das Wasser nicht so leicht zur Haut gelangen, sodann aber treten beim Tier ganz andere Verdunstungsverhältnisse ein, da sich viel mehr Wasser in den Haaren des Pelzes festsaugt, als dies beim Menschen je der Fall sein kann. Aus diesen Gründen können auch chemisch differente Bäder, wie Soolbäder, Kohlensäurebäder u. a. hinsichtlich ihrer physiologischen Wirkung nicht an Tieren untersucht werden, weil das wirksame chemische Agens während des doch immerhin nur kurze Zeit dauernden Versuches garnicht bis zur Haut des Tieres vorzudringen braucht.

Ausser an den Eingeweiden und am Auge findet sich glatte Musculatur am Scrotum. Da das Scrotum ein Hautorgan ist, so wird man aus seinem Verhalten bei hydriatischen Proceduren Schlüsse auf die hydriatische Rötung ziehen dürfen. Das Scrotum besitzt drei Systeme von Muskelfasern, unter denen eins quergestreifte Muskelfasern enthält, der Musculus cremaster, während die beiden anderen, die Tunica vaginalis communis oder Musculus cremaster internus und die Tunica dartos, glatte Muskelfasern haben. Die Tunica dartos ist es, „welche die leichte Verschieblichkeit des Hodens im Hodensack bedingt und durch ihre Contraction die Haut des Scrotums in Falten und Runzeln legt“[1]).

Bei Bewegungen des Hodens hat man zwei Typen zu unterscheiden. Der Hoden kann plötzlich in die Höhe steigen. Es ist dies ein reflectorischer Vorgang, der durch Contraction des mit quergestreiften Muskelfasern ausgestatteten Musculus cremaster zustande kommt. Diese reflectorische Contraction des Scrotums kann man z. B. bei der Erection des Penis oder als Begleiterscheinung bei der Defäcation beobachten. Diese Bewegung ist nicht zu verwechseln mit der langsam eintretenden Contraction des Scrotums nach thermischen Reizen. Da es sich hier um eine Contraction der glatten Musculatur handelt, so tritt sie viel langsamer ein und dauert viel länger als die Contraction der quergestreiften Muskelfasern [vgl. hierzu die Arbeit von Edward B. Meigs[2])]. Zudem

---

1) Rauber-Kopsch, Lehrbuch der Anatomie des Menschen. 7. Aufl. Bd. 4. S. 285.

2) E. B. Meigs, Contributions to the general physiology of smooth and striated muscle. The Journ. of experimental Zoology. 1912. Vol. XIII. No. 4. p. 497.



ist sie von der reflectorischen Contraction des Musculus cremaster so verschieden, dass man nach einigen Versuchen sofort sagen kann, ob eine Contraction des Scrotums durch Tätigkeit des quergestreiften Musculus cremaster oder durch die der glatten Tunica dartos zustande gekommen ist.

Die Versuchsanordnung war folgendermassen: In einem während einer Versuchsreihe constanten Abstand wurden verschiedene Photographien des Scrotums hergestellt. Die Versuche wurden an gesunden Personen vorgenommen. Zuerst wurde eine Aufnahme des normalen Hodens gemacht, sodann wurde eine hydriatische Procedur gegeben und dann wieder eine photographische Aufnahme gewonnen. Dann folgte wieder eine hydriatische Procedur und eine anschliessende Aufnahme usw. Auf diese Weise wurde die Versuchsperson hintereinander einer Reihe von hydriatischen Proceduren unterworfen, die teils localer Natur waren (Kühlungen), teils allgemeiner (Vollbäder, Soolbäder, Kohlensäurebäder, Wechselduschen). In jedem Bade blieb die Versuchsperson etwa zehn Minuten; doch wurden auch Versuche angestellt, bei denen die Dauer der einzelnen Proceduren länger oder kürzer war. Die photographischen Aufnahmen wurden in den Baderäumen unserer Anstalt gemacht, und zwar mittels Blitzlicht. Eine Beinflussung der Scrotumcontraction durch den plötzlichen sehr hellen Lichteinfall kommt nicht in Frage, da die Aufnahme schon beendet ist, bevor irgendwelche durch das Blitzlicht bewirkten Effecte eintreten können. Die Aufnahmen selbst erfolgten so, dass die Versuchsperson in einem bestimmten Abstand vom Apparat stand. Der Penis wurde mit einem Tuch hochgebunden, und zwar geschah dies in allen Versuchen auf die gleiche Weise. Nach den Badeversuchen wurde die Versuchsperson nicht abgetrocknet; etwaige durch die Verdunstung auftretende Fehler sind in allen Versuchen die gleichen, so dass dadurch das Resultat einer Vergleichung nicht beeinflusst werden kann.

Im Folgenden will ich aus einer grossen Zahl von Versuchsreihen eine wiedergeben, bei der hintereinander ein Lichtbad, eine kurze wechselwarme Fächerdusche und eine Trockenpackung mit localer $1/2$ Stunde dauernder starker Kühlung des Scrotums gegeben wurde.

Abbildung 1 stellt das Aussehen des Scrotums nach einem 15 Minuten dauernden Lichtbade dar. Wir sehen das Scrotum mächtig vergrössert ohne irgendwelche Runzeln und Falten. Abbildung 2 stellt ein Scrotum dar; es ist aus derselben Versuchsreihe, auf dem eine halbe Stunde eine Kühlflasche gelegen hatte, durch die kaltes Wasser geflossen war. Man sieht, dass das Scrotum vollständig contrahiert ist. Das Septum, das die beiden Testikel von einander trennt, tritt mächtig hervor, und zu beiden Seiten ordnen sich parallele Falten an, die in ihrer Tiefe ein treffendes Bild von der starken Contraction des Scrotums geben. Während in der ersten Abbildung das Scrotum blaurot gefärbt war, ist es nach dieser excessiven Kälteeinwirkung ganz blass geworden. Treibt man die Abkühlung nicht so weit, sondern begnügt man sich durch eine kurze wechselwarme Fächerdusche[1]) einen kräftigen Kaltreiz auszuüben, so nimmt

1) Bei der wechselwarmen Fächerdusche wurde zuerst eine warme Dusche von etwa 2 Min. Dauer, eine etwa 20 Sec. dauernde Abkühlung, eine folgende Erwärmung von 1 Sec. Dauer mit sich anschliessender kräftiger Abkühlung von 30 Sec. Dauer appliciert.



das Scrotum nachher eine hochrote Farbe an, man sieht — Abbildung 3 — an den Falten, dass es zwar immer noch etwas contrahiert ist, dass aber die Contraction keine so starke ist, wie in der vorhergehenden Abbildung.

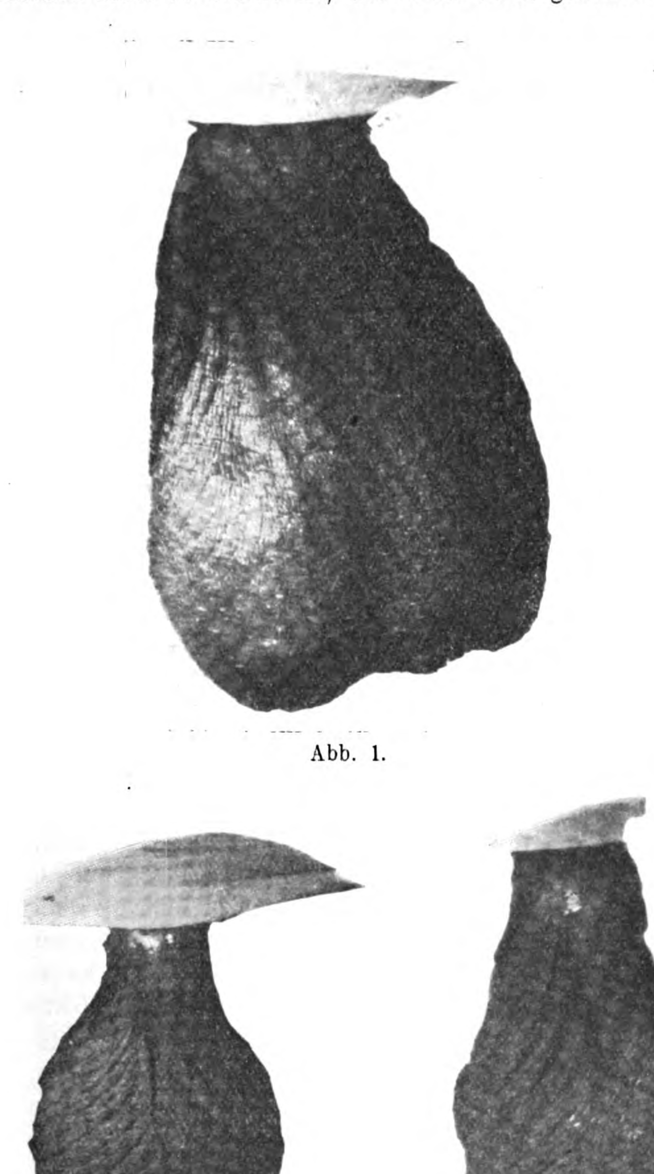


Abb. 1.

Abb. 2.

Abb. 3.

Ja, das Skrotum beginnt sogar schon zu erschlaffen, denn seine linke Seite zeigt fast keine tiefe Runzeln mehr.

Aus diesen Versuchen geht also zur Genüge hervor, dass ein Zusammenhang von hydriatischer reactiver Rötung mit dem Contractions-

zustande glatter Muskelfasern besteht, indem nämlich die glatten Muskelfasern bei Eintritt der Reaction erschlaffen, während sie bei einem starken Kältereiz, der keine Reaction hervorruft, contrahiert sind.

Eine wesentliche Stütze hat die Baruchsche Theorie durch die jüngst erschienenen histophysiologischen Studien über die Temperatursinne der Haut des Menschen von Gösta Häggquist[1]) erfahren. Dieser Autor hat gefunden, dass in specifischer Auslese an allen Kältepunkten der Haut kleine Muskelbündel von glatten Muskelfasern vorhanden sind, die weder mit einem Haarfollikel, noch mit dem Corpus papillare in Verbindung treten, die also keine Arrectores pilorum sind. Es ist sehr wahrscheinlich, dass diese glatten Muskelbündel im Sinne der von Baruch entwickelten Theorie tätig sind.

Die Theorie von Baruch lässt aber einen nicht unwesentlichen Punkt ausser Acht, nämlich die Beteiligung der Vasomotoren an dem Zustandekommen der Reaction. Wir wissen, dass durch einen Kältereiz die Gefässe der gesamten Peripherie contrahiert werden, ein Effect, der sicher auf nervöser Basis beruht. Durch diese Contraction der peripheren Gefässe werden aber vielleicht die Nerven der Peripherie schlechter ernährt, so dass sie bei dem Eintreten der folgenden Reaction mehr oder weniger ausgeschaltet sind.

Jedenfalls muss man sich das Zustandekommen der reactiven Rötung folgendermassen erklären:

Trifft ein Kältereiz den Körper, so tritt eine active Verengerung der peripheren Gefässe ein. Daneben contrahieren sich, teils durch nervösen Reiz, teils direct unter der abkühlenden Wirkung des kalten Wassers die glatten Muskelfasern, so dass die schon contrahierten Gefässe noch mehr zusammengepresst werden. Hat dann der Kältereiz aufgehört, so strömt infolge des „Blutgefühls“ das Blut begierig in die relativ anämischen Teile. Dabei findet dann eine Erwärmung der glatten Muskelfasern statt, die um so intensiver wirkt, als vorher eine, wenn auch geringe, Abkühlung stattgefunden hat, so dass schon ein um ein wenig wärmeres Blut als ein kräftiger Wärmereiz wirkt. Auf diesen Wärmereiz hin erschlaffen die peripheren Gefässe und erweitern sich, sie können dies um so mehr, als auch die in der Haut liegenden glatten Muskelfasern erschlaffen, und so für eine starke Erweiterung der Gefässe günstige Vorbedingungen schaffen.

Die von Baruch vasomotorische oder Gefässreaction genannte Folge einer kurzen, energischen Abkühlung zerfällt also in einen nervösen und musculären Anteil. Daher erscheint die Einteilung Baruchs in Nerven- oder Reflexreaction und Gefäss- oder vasomotorische Reaction hinsichtlich des Ausdrucks nicht zutreffend, da ja auch die vasomotorische Reaction, wenigstens teilweise, mit Hilfe von Nerven- und Reflexvorgängen zustande kommt. Man wird wohl besser von einer allgemeinen und einer localen Reaction sprechen.

1) G. Häggquist, Anatomischer Anz. Bd. 45. H. 2 u. 3. S. 46.



IV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Tokio.

Experimentelle Polyneuritis, besonders bei Vögeln, im Vergleich zur Beriberi des Menschen.

Von

Dr. med. **R. Tasawa,**

Assistenten am Institut.

I. Einleitung.

Wie es Eijkman[1]) zum ersten Male beschrieben und andere Forscher bestätigt haben, ruft bei Vögeln die einseitige Fütterung mit entschältem und poliertem Reis motorische Lähmungen und entsprechende multiple Degenerationen der peripheren Nerven hervor. Die Autoren sind der Ansicht, dass diese Geflügelkrankheit, die sogen. Polyneuritis gallinarum, identisch mit der Beriberi beim Menschen ist; auf Grund dieser Annahme ist schon eine Reihe verschiedenartiger Theorien, oder vielmehr Hypothesen, über die Aetiologie und das Wesen der Beriberi entwickelt worden.

Jedoch scheint mir ein solcher Schluss zu frühzeitig und kühn zu sein, namentlich, weil die Frage über die Identität zwischen Polyneuritis gallinarum und Beriberi meiner Ansicht nach eigentlich noch nicht endgültig gelöst worden ist. Deshalb habe ich es unternommen, die Symptomatologie, die Pathologie sowie die ätiologischen Momente beider Krankheiten im einzelnen miteinander zu vergleichen.

Da Beriberi in Europa wohl kaum vorkommt, und eine den meisten Aerzten unbekannte Erscheinung darstellt, möchte ich zunächst kurz auf ihr klinisches Krankheitsbild und die anatomischen Befunde eingehen, um diese dann mit den Ergebnissen meiner Tierexperimente zu vergleichen.

Die Krankheit, wie sie in Japan während der heissen Jahreszeit, namentlich bei jungen Männern, sehr häufig vorkommt, kann in ihrer Symptomatologie und ihrem Verlauf sehr verschieden sein. In vielen Fällen treten nur verhältnismässig leichte, sensible und motorische Störungen auf, die meist nach mehreren Wochen wieder verschwinden. In schwereren Fällen dagegen leidet der Patient lange Zeit (nicht selten viele Monate, ja sogar Jahre) an Lähmungen und Muskelatrophien. In anderen Fällen wieder sind Anasarka und Hydrops des ganzen Körpers vorhanden, oder es tritt sogar eine schwere Störung der Circulation und Respiration, sowie Jactation mit Erbrechen ein. Unter so mannigfaltigen Erscheinungen, bei denen die Störungen des Nervensystems und die des Kreislaufs besonders hervorzuheben sind, unterscheidet man nach

1) Eijkman, C., Eine beriberiähnliche Krankheit der Hühner. Virchows Arch. 1877. Bd. 148. S. 523.



den eben beschriebenen bemerkbarsten Symptomen gewöhnlich vier verschiedene klinische Formen:

1. Die rudimentäre Form oder das Anfangsstadium,
2. die atrophische Form,
3. die hydropische Form,
4. die acute perniciöse oder cardiale Form.

Diese künstlichen Abgrenzungen einzelner klinischer Krankheitsbilder sind natürlich in praxi nie scharf, sondern es gibt verschiedene Uebergangs- oder gemischte Formen. Oft geht auch die eine Form in eine andere über, z. B. die hydropische in die atrophische oder die rudimentäre, besonders nach Ueberanstrengungen, schnell in die cardiale Form.

Die gewöhnlichen Klagen der Patienten sind: Schwere und Mattigkeit der Beine, Wackeln der Kniee, Parästhesien am Unterschenkel, Spannung der Waden, Appetitlosigkeit, Gefühl der Völle, Stuhlverstopfung, Palpitationen, Dyspnoe bei jeder Bewegung u. a. Objectiv findet man meist ein Oedem an der Tibiakante, leichte Hypästhesie an der Innenfläche der unteren Extremitäten, Druckschmerz in den Wadenmuskeln, Steigerung oder Abschwächung der Sehnenreflexe, erhöhte Pulsfrequenz, verstärkte Herzaction, Accentuation besonders des Mitral- oder auch des 2. Pulmonaltones u. dgl.

In schweren Fällen verbreitet sich die Hypästhesie allmählich nach oben bis zum Rumpf hinauf; oft beginnt sie an den Fingerspitzen oder in der Umgebung des Mundes oder auch in der Umgebung des Nabels. An den hypästhetischen Stellen sind oft auch Parästhesieen vorhanden, während totale Anästhesie oder Hyperästhesie nicht häufig sind. Die motorischen Störungen können an den unteren Extremitäten weitere Fortschritte machen, die Patienten stolpern leicht, gehen breitbeinig und unsicher, bis schliesslich die Beine überhaupt nicht mehr bewegt werden können. In schweren Fällen werden auch die oberen Extremitäten ergriffen; von einfacher Verminderung der Greifkraft bis zur schlaffen Lähmung der ganzen Hand und der Finger, wobei die Dorsalreflexion aufgehoben ist, kommen alle Grade vor. Auch das Zwerchfell (von M. Miura besonders hervorgehoben), die Bauch- und andere Rumpfmuskeln und die von den Hirnnerven versorgten Muskeln können ergriffen werden. Diesen Lähmungen folgt früher oder später eine Atrophie der Musculatur und die elektrische Reaction ändert sich bis zur totalen Entartungsreaction. An den gelähmten Körperteilen kommt es oft zu Muskelcontracturen; so entsteht am häufigsten der Pes equinovarus. Motorische Reizerscheinungen sind bei der Beriberi selten, Wadenmuskelkrämpfe kommen gelegentlich im Beginn der Krankheit vor. Die Sehnenreflexe sind herabgesetzt oder verschwunden, nur im Anfangsstadium oder in der Reconvalescenz können sie verstärkt sein.

Ausser dem Oedem an der Tibiakante, einem der frühesten Symptome, kommt auch ein von diesem seiner Natur nach zu differencierendes allgemeines Oedem vor, welches a. a. auf Stauung infolge von Herzschwäche zurückgeführt wird. Es beginnt gleichfalls an den unteren Extremitäten, geht aber dann auf den ganzen Körper, auch auf die serösen Höhlen, über.

Treten schwere Störungen von seiten der Circulations- und Respirationsorgane in den Vordergrund, so klagen die Kranken selbst in der Ruhe über Brustbeklemmung, Palpitationen und Dyspnoe. Der Puls wird frequent und kann auf 120 oder noch mehr steigen. Ueber der beiderseitig vergrösserten Herzdämpfung hört man accentuierte und unreine Töne oder ein systolisches Geräusch. An den peripheren Arterien, besonders der Femoralis, kann man Töne oder Geräusche feststellen. Dann stellen sich Durst, Uebelkeit und Erbrechen ein. Die Harnmenge ist vermindert, sie kann auf 100 ccm in 24 Stunden oder sogar noch weniger sinken. Die Indicanreaction ist bei vielen Beriberikranken deutlich, in schweren Fällen sind auch eine geringe Menge von



Eiweiss, sowie Cylinder häufig.) Der Kranke atmet rascher bei immer stürmisch werdender Herzaction. Zu der blassen Hautfarbe tritt, besonders sub finem vitae, Cyanose hinzu. Schliesslich wälzt sich so ein junger, kräftiger Mann unruhig in Angst und Qual unter lautem Schreien hin und her, bis er endlich, ruhiger geworden, stirbt. Ganz acute Fälle können in wenigen Tagen, ja auch innerhalb 24 Stunden, durch Herzlähmung zum Tode führen; ein solcher Zustand kann sich aber auch wieder bessern und heilen, indem die Zahl der Atemzüge und Pulsschläge in einigen Tagen abnimmt.

Bei Beriberi ist das Bewusstsein gewöhnlich bis zum Tode klar, sehr selten kommen der Korsakoffsche Symptomencomplex oder andere Geistesstörungen vor.

Die allgemeine Ernährung leidet anfangs wenig, später wird sie mehr oder weniger beeinflusst.

Die Beriberikranken können schon durch Bettruhe und dergleichen sich bedeutend bessern; sie werden symptomatisch mit Diureticis, Abführmitteln, Herztonicis, Blutentziehung, Ortswechsel, Massage, Elektricität u. a. behandelt.

Die für uns wichtigsten anatomischen Befunde bei Beriberikranken sind: Dilatation, meist auch Hypertrophie des Herzens, besonders des rechten, Stauung im ganzen Venensystem und in verschiedenen Organen, Flüssigbleiben des Blutes, Wassersucht (oft auch Lungenödem), anämische Hautfarbe und Cyanose bei gutem Ernährungszustand (acute Todesfälle); verschiedene degenerative Veränderungen an verschiedenen Organen, insbesondere den Nerven und Skelettmuskeln, aber auch an Herz und Gefässwand, Leber und Niere; regenerative Vorgänge in den Muskeln und Nerven. Hypertrophie des lymphatischen Apparates im Magen und Darm, Hypertrophie der Marksubstanz der Nebenniere. Die Befunde in den einzelnen Fällen sind natürlich je nach dem klinischen Verlauf verschieden.

II. Experimentelle Studien über die sogen. Vogelberiberi (Polyneuritis gallinarum).

Meine Untersuchungen, die ich im Sommer 1911 begonnen habe, erstrecken sich zunächst auf Tierexperimente an etwa 200 Hühnern und 150 Tauben. Die Ergebnisse meiner Beobachtungen sind seit April 1912 zum grossen Teil schon japanisch veröffentlicht worden. Hier möchte ich vorläufig die Resultate ganz kurz zusammenfassen, um dem Leser eine allgemeine Uebersicht zu ermöglichen. Die genauen Beschreibungen und Versuchsprotokolle werde ich später veröffentlichen.

A. Vogelberiberi, hervorgerufen durch Fütterung mit geschältem und poliertem Reis.

1. Allgemeines Krankheitsbild.

Werden Hühner oder Tauben dauernd ausschliesslich mit Wasser und geschältem und poliertem Reis gefüttert, so nimmt ihre Fresslust und ihr Ernährungszustand allmählich sehr stark ab. Zugleich werden die Bewegungen träge, die Vögel stehen ruhig mit geschlossenen Augen; die Tauben sitzen nicht auf den Stangen, sondern auf dem Boden und zwar dicht bei einander. Flügel und Schwanz hängen schlaff herunter, das Gefieder wird matt und glanzlos. Der Kamm der Hühner wird anämisch und vom Rande aus cyanotisch. Das Bewusstsein scheint stets gewöhnlich getrübt zu sein. Der Stuhl wird relativ früh diarrhoisch und grünlich. Kurz, der allgemeine Zustand sieht sehr heruntergekommen aus und zeigt nun keine Aehnlichkeit mehr mit dem anfänglichen lebendigen Zu-



stand; die Vögel magern auch fast bis zum Skelett ab. Dann treten motorische Störungen auf, etwa nach 20 Tagen seit Beginn des Versuches oder später. Hierbei ist bei Hühnern der häufigste Befund der, dass sie, statt wie bisher zu stehen, auf den Fersen sitzen und nicht mehr aufstehen können. Schon mehrere Tage vorher kann man bemerken, dass sie beim Gehen wackeln und leicht stolpern. Dieser Zustand entspricht einer Lähmung der Wadenmuskeln, wodurch die Plantarflexion der Füsse unmöglich wird, die beim Stehen nötig ist. Tauben ziehen den Kopf stark nach hinten auf den Rücken; diese Erscheinung wurde bald durch die Lähmung der vorderen Muskeln und Contraction der gesunden Antagonisten (Toyama), bald durch einen Krampf der Hintermuskeln erklärt, und man unterschied infolgedessen bei Tauben eine Krampf- und eine Lähmungsform (Toyofuku und Saito). Aehnliche Bilder kommen auch bei Hühnern vor. Dann sterben die Vögel und man findet bei ihnen anatomisch meist eine Degeneration der Nerven (Polyneuritis gallinarum).

Als Kontrolle wurden verschiedene Hühner und Tauben nur mit Wasser gefüttert. Diese starben unter einer ähnlichen Abmagerung und Schwäche, doch zeigten sich dabei keine motorischen Störungen und Degenerationen der Nerven.

Das Krankheitsbild der Versuchstiere ist fast immer dasselbe; gelegentlich treten die motorischen Störungen relativ früh auf, während die Abmagerung verhältnismässig unbedeutend ist, oder umgekehrt — dies ist relativ selten — der Tod stellt sich als Folge der Abmagerung und Schwäche ein, ohne deutliche motorische Störungen, wie bei den einfach verhungerten Controlltieren.

Schon diese allgemeine Uebersicht über das Krankheitsbild der sog. Vogelberiberi zeigt uns, dass hier relativ einfache Verhältnisse vorhanden sind, die ganz im Gegensatz zu den mannigfaltigen Symptomen und dem Verlauf der menschlichen Erkrankung stehen. Wir wollen nun die Veränderungen der wichtigsten Organsysteme der Tiere noch im einzelnen besprechen und sie dabei mit den Befunden beim Menschen vergleichen.

2. Störungen von Seiten des Nervensystems.

Vor dem Auftreten der eigentlichen Motilitätsstörungen nehmen die meisten Hühner eine eigentümliche Körperhaltung an; ihr Kopf ist nach hinten gezogen, der Rumpf mehr aufrecht gehalten und die Beine sind häufig gespreizt. Die motorischen Störungen bei Hühnern und Tauben sind teils Lähmungen, teils Reizungserscheinungen.

a) Lähmungserscheinungen. Von vornherein sei bemerkt, dass eine Anzahl von Erscheinungen, z. B. das Herabsinken der Flügel und des Schwanzes wahrscheinlich hauptsächlich auf der allgemeinen Schwäche beruht, weil man sie auch bei den Controlltieren sehen kann. Dagegen sind die Erscheinungen, welche auf die Degeneration der peripheren Nerven und Muskeln zurückzuführen sind, z. B. die Lähmung der Beugemuskeln der Füsse, als die Folge von Reisfütterung zu betrachten, weil man diese Symptome nie an den verhungerten Hühnern beobachtet. Die Degeneration der Nervenfasern ist an dem herausgeschnittenen N. ischia-



dicus schon in frühen Stadien der Lähmung nachweisbar. Die Lähmung schreitet dann allmählich fort und bei den eingegangenen Tieren ist die Degeneration des N. ischiadicus und M. gastrocnemius natürlich hochgradig.

Die Degeneration der peripheren Nerven und Muskeln und die darauf folgenden Lähmungserscheinungen sind meines Erachtens fast die einzige Aehnlichkeit zwischen Polyneuritis gallinarum und Beriberi.

Ausser diesen peripheren und den erstgenannten von allgemeiner Schwäche nicht differenzierbaren Lähmungserscheinungen gibt es aber noch solche, die centralen Ursprungs sind und als eine Form von Asthenie gedeutet werden können. Man sieht nämlich bei Hühnern manchmal relativ früh, meist am Ende der Erkrankung, ziemlich acut auftretend, eine wahrscheinlich dasselbe bedeutende Erschlaffung der Skelettmusculatur fast am ganzen Körper, so dass eine Feststellung der befallenen Muskeln unmöglich ist. Wenn man das gelähmte Tier mit einer genügenden Menge des alkoholischen Extractes der Reiskleie behandelt, geht die Erscheinung sehr schnell zurück. Die auf allgemeine Schwäche und periphere Lähmung zurückgeführten Erscheinungen verschwinden dagegen ziemlich schwer oder nur langsam bei der gleichen Behandlung. Dass die Lähmung bei den frühen acuten Fallen (s. o.) nicht peripherer Natur ist, davon kann man sich auch überzeugen, wenn man die betreffenden peripheren Nerven blosslegt und elektrisch reizt; es treten dann an den gelähmten Teilen starke Muskelcontractionen auf. Auch mikroskopisch findet sich an solchen Nerven keine fortgeschrittene Veränderung, höchstens eine Anschwellung des Axenzylinders.

b) Motorische Reizerscheinungen. Die motorischen Reizsymptome sind am häufigsten an Nacken- und Rückenmuskeln beobachtet worden; es kommt auch vor, dass sie sich zu wirklichen Krämpfen des ganzen Körpers ausbilden.

Am häufigsten treten Contracturen der Nackenmuskeln, und zwar bei Tauben, auf; der Kopf wird dabei stark nach hinten gezogen, oft so intensiv, dass die Tiere nach hinten überfallen. Dabei scheint es, als ob die Tiere zwangsmässig diese unnatürliche Haltung annehmen. Zeitweise sieht man aber vor dem Zurückziehen des Kopfes wiederholt eine forcierte Bewegung nach vorn, die dann durch äussere Veranlassungen, etwa bei dem Fluchtversuch der Tiere, plötzlich sich in die opisthotonische Stellung umwandelt.

Ausserdem wurden noch Erscheinungen bei Tauben beobachtet, welche den Zwangsbewegungen sehr ähnlich waren, die bei einseitiger Verletzung der Bogengänge oder auch des Kleinhirns, oder der Zweihügel bezw. bei der Reizung der anderseitigen Stellen vorkommen. Sie müssen als eine Folge von Coordinationsstörungen aufgefasst werden. Erscheinungen dieser Art sind die eigenartige Drehung des Kopfes, die bei verbundenen Augen hochgradiger wird, Kopfnystagmus, Reitbahnbewegung u. a.

Auch fielen die Tauben manchmal bei dem Versuche zu fliegen, nach hinten über und rollten mehrmals wie eine Kugel um ihre Querachse, einige Meter nach hinten, bis man sie gefunden hatte.

Bei einigen Tauben wurde auch steifer, spastischer Gang beobachtet.



Zuckungen der Beine, Flügel und des Kopfes kommen auch bei Tauben und Hühnern nicht selten vor. Ein wirklicher typischer epileptiformer Krampfanfall, an dem sich der ganze Körper beteiligt, wurde gleichfalls ab und zu beobachtet, und zwar tritt er bei den Vögeln, die schon deutliche Lähmungserscheinungen zeigen, auf. Bei solchen Fällen sind die Sehnenreflexe gewöhnlich deutlich gesteigert.

Die motorischen Reizungssymptome pflegen meistens plötzlich durch leichte äussere Veranlassungen aufzutreten und bleiben danach dauernd bestehen. Durch Injection von Reiskleieextract oder eine Aethernarkose gehen die Erscheinungen vollständig zurück, deshalb mus man sie als Folge der centralen Reizung betrachten. Es kommt auch vor, dass solche kranken Tauben keine, oder höchstens eine nur unbedeutende Degeneration der Nervenfasern zeigen. Die Reizerscheinungen finden sich auch bei Hühnern, viel häufiger aber bei Tauben.

Wir haben also bei unseren Versuchstieren einerseits Lähmungserscheinungen peripherer und centraler Art beobachtet, deren Feststellung gegenüber den immer auftretenden einfachen Schwächesymptomen manchmal nicht leicht ist, andrerseits centrale Reizungserscheinungen, die besonders bei den Tauben stark ausgeprägt waren. Die motorischen Störungen bei der menschlichen Beriberi sind hauptsächlich peripherer Natur und zwar die Folge der degenerativen Veränderungen an den Nerven und Muskeln; die sonstigen Reizungs- bezw. Lähmungserscheinungen, welche man bei den Versuchsvögeln beobachtet hat, treten bei Beriberikranken im allgemeinen nicht auf.

c) Störungen der Sensibilität. Die Sensibilitätsstörungen lassen sich bei Vögeln objektiv natürlich nicht mit Sicherheit constatieren, aber bei der Degeneration der Nerven ist es sehr wahrscheinlich. Es ist kein seltenes Ereignis, dass Hühner häufig ihre eigenen Zehen immer wieder mit dem Schnabel verletzen und bluten lassen, was wohl das Vorhandensein von Parästhesien bezw. Anästhesien vermuten lässt.

3. Erscheinungen von Seiten der Circulation und Respiration.

Die Respiration wird im allgemeinen mit dem Fortschreiten der Erkrankung allmählich langsamer und auch beim Auftreten der motorischen Störungen meistens ganz ruhig; die von einigen Autoren angegebene Dyspnoe habe ich gewöhnlich nicht beobachtet.

Die Herztöne werden allmählich bedeutend leiser, als in der gesunden Zeit. Der Herzschlag nimmt während der Versuche im allgemeinen an Frequenz ab. Aber es kommt auch vor, dass die Zahl der Herzschläge und der Atemzüge inmitten des Verlaufs, insbesondere am Ende, sich wieder zu vermehren beginnt, ohne weiterhin abzunehmen, was ich besonders bei Hühnern beobachtet habe.

Im Gegensatz dazu nimmt bei beriberikranken Menschen die Frequenz der Herzschläge bei frischen Fällen gewöhnlich zu, und die Herzaction ist verstärkt; eine Bradycardie tritt nur erst in der Reconvalescenz auf. Die Atmung ist gleichfalls beschleunigt und dyspnoisch.



Mit der Herabsetzung des Ernährungszustandes verliert der Kamm der Hühner allmählich seine schöne feuerrote Farbe und eine cyanotische Verfärbung schreitet vom Rande her über ihn fort. Man sieht aber auch an einfach verhungerten Controlltieren eine ähnliche anämische Ablassung und leichte cyanotische Verfärbung.

Das aus der Carotis gewonnene Blut der kranken Tiere ist ziemlich venös und wird erst durch Schütteln hellrot. Diese Veränderung ist wohl die Folge des mangelhaften Gaswechsels.

Der Blutdruck der erkrankten Hühner ist oder kann häufig trotz der Abmagerung und allgemeinen Schwäche garnicht oder nur wenig erniedrigt sein. Wenn man aber dabei künstliche Atmung einleitet, so sinkt er deutlich und steigt erst durch Aufheben derselben wieder bis zur anfänglichen Höhee mpor. Dass diese Erscheinung nicht die Folge der mechanischen Reizung des Respirationstractus, sondern die der vermehrten Ventilation des Blutes ist, kann man sehr leicht durch einen Versuch an gesunden oder den Controlltieren nachweisen, die nie eine solche Erscheinung zeigen. Das Hochbleiben des Blutdruckes ist durch die Reizung des Gefässcentrums und zugleich der Gefässwand durch die stagnierende Kohlensäure verursacht; dafür sprechen die Verminderung der Respirationen und der Befund, dass das Carotisblut der kranken Hühner venös ist, und erst durch Schütteln an der Luft arteriell hellrot wird. Der Blutdruck, den man nach der Arterialisation des Blutes durch künstliche Respiration beobachtet, ist also die wirkliche Höhe und gerade so niedrig, wie man bei der allgemeinen Schwäche der kranken Hühner erwarten kann.

Beim letalen Ausgang steht die Respiration zuerst still, und wenn man die Brust gleich aufmacht, so schlägt das Herz noch weiter fort, ist also das Ultimum moriens.

Bei der äusseren Besichtigung, wie auch bei der Section findet man eine allgemeine Anämie.

Das Herz der gestorbenen Tiere ist atrophisch, der rechte Ventrikel ist deutlich dilatiert und mit Blut gefüllt, seine Wand ist schlaff und dünn und zeigt keine Hypertrophie. Das linke Herz ist auch oft dilatiert, aber niemals hypertrophisch. So erhält man in bestimmten Fällen ein ähnliches Bild wie bei den einfach verhungerten Controllhühnern. Ich habe einige Male die Hühner moribund seciert, um das Verhalten des Herzens zu beobachten; es schlägt einige Zeitlang fort, wie schon beschrieben, und steht schliesslich in der Diastole still.

Bei der Section von beriberikranken Menschen findet man aber in den meisten Fällen neben der Dilatation des rechten Ventrikels eine Hypertrophie.

Die Bauchvenen sind fast immer mehr oder weniger stark gefüllt, nur in geringem Masse natürlich bei den stark anämischen Tieren. Leber und Nieren sind bald cyanotisch, bald anämisch. Die Milz ist atrophisch und zeigt wenigstens makroskopisch niemals eine deutliche Stauung, ebenso das Pankreas. Die Venen an den Hirn- und Rückenmarkshäuten sind häufig auch ziemlich stark gefüllt. Blutungen an der Haut oder den inneren Organen habe ich nie beobachtet, ausser an den Zehen, für



die ich in einigen Fällen eine Verletzung mit dem Schnabel als Erklärung gefunden habe. Oedeme und Wasseransammlungen in den serösen Höhlen fehlen im allgemeinen; die Haut scheint sogar wasserärmer zu seien, wobei an Diarrhöen oder auch möglicherweise an eine vermehrte Diurese einerseits, die Atrophie der Drüsen in der Haut andererseits zu denken ist. Nur im Herzbeutel sieht man manchmal eine relativ grosse Menge (etwa 4—5 ccm) einer gelblichen klaren Flüssigkeit.

Bei Beriberi ist das Oedem eines der wichtigsten Symptome und auch allgemeine Wassersucht mit Hydrops in den serösen Höhlen — Hydropericard, Ascites und Hydrothorax — kommen gleichfalls vor.

4. Körpergewicht, Temperatur und Störungen von Seiten der Verdauungsorgane.

Durch die dauernde ausschliessliche Fütterung mit Wasser und entschältem und poliertem Reis nimmt das Körpergewicht der Vögel in allen Fällen allmählich ab, meistens bis auf 60 pCt. des ursprünglichen Gewichtes, manchmal aber noch stärker. Wichtig ist, dass die motorischen Störungen erst nach einem solchen Verlauf auftreten.

Bei der Autopsie weisen die Hühner und Tauben meistens hochgradige Abmagerung auf; Haut, Muskeln und innere Organe sind atrophisch, das Fettgewebe ist stark vermindert und sogar fast ganz geschwunden.

Die rectale Temperatur sinkt allmählich bis zum Tode.

Die Abnahme des Körpergewichts und die Erniedrigung der Körpertemperatur zeigen ein ganz ähnliches Verhalten wie die einfach verhungerten Controlltiere.

Bei den beriberikranken Menschen leidet der allgemeine Ernährungszustand anfangs wenig und wird nur in den späteren Stadien mehr oder weniger beeinflusst. Ein solches Sinken der Temperatur kommt auch nicht vor, freilich sind die Meinungen der Autoren darüber geteilt, ob die Beriberikrankheit Fieber hat oder nicht.

Ein interessantes und in bezug auf den Ernährungszustand sehr wichtiges Symptom ist die Veränderung des Appetites. Die Versuchstiere nehmen zuerst den polierten Reis gierig auf, sie fangen aber nach einer kürzeren oder längeren Zeit an, allmählich das Futter zu verweigern, und im ersten Augenblick sieht es so aus, als ob der Appetit herabgesetzt ist. Bei näherer Beobachtung erkennt man aber, dass die Fresslust im Gegenteil für andere Stoffe sogar sehr gesteigert ist; die Tiere suchen nämlich in ihrer Umgebung, was geniessbar ist, und fressen nicht nur die eventuell gefundenen Körner unpolierten Reises, Insekten, Würmer usw., sondern auch Federn, Blätter, Papier, kurz, fast alle mögliche Substanzen, die gewöhnlich ungeniessbar sind. Nur polierten Reis verweigern sie. Diese eigentümliche Störung des Appetites kann man als specifisch für diese Krankheit ansehen, weil sie durch die Behandlung mit einem wirksamen Extract der Reiskleie innerhalb mehrerer Stunden prompt zurückgeht. Es scheint mir, dass die Verweigerung des polierten Reises instinktiv auftritt und den Organismus vor der durch ungeeignete Fütterung hervorgerufenen Ernährungsstörung schützt.

Bei Beriberikranken ist die Appetitlosigkeit ein fast immer vorhandenes Symptom, man darf diese aber nicht mit dem oben beschriebenen gleichstellen; hier ist die Esslust überhaupt meiner Erfahrung nach durch Behandlung mit Reiskleieextract nicht zu beseitigen.

Eine nötige Folge der Nahrungsverweigerung durch die Tiere ist natürlich die schon beschriebene Abmagerung. Aber nicht allein die einseitige Ernährung sagt den Tieren nicht zu, denn andere Stoffe, z. B. unpolierten Reis (siehe unten) allein fressen sie ganz gern, ohne zu erkranken, sondern es spielen bei der Abmagerung sicher auch andere Momente, Assimilationsstörungen, speciell Störungen der Function des Magen und Darmes, vielleicht auch Fehler in der Zusammensetzung der Nahrung, eine grosse Rolle. Man beobachtet nämlich gewöhnlich eine Störung der motorischen Function des Kropfes und damit eine Stagnation der Speisemassen an dieser Stelle. Selbst des Morgens enthält der Kropf stets eine gewisse Menge von Speisen, obwohl die Tiere mehrere Tage lang wenig oder garnichts gefressen haben. Ist diese Störung eingetreten, so kann man auch durch zwangsmässige Fütterung mit poliertem Reis die Abmagerung der Versuchsvögel nicht verhüten.

Die stagnierte Speisemasse verfällt schliesslich einer sauren Gärung; man kann mit der Sonde aus dem Kropf einen stark sauer reagierenden Saft entnehmen, und bei der Section sieht man im Kropf reichliche Mengen von macerierten, gelblichen Reiskörnern, die stark sauer riechen und reagieren.

Durch Injection von Reiskleieextract ist diese Motilitätsstörung des Kropfes leicht zu beseitigen, denn die Tiere fressen danach sogar ziemlich reichlich, ohne dass Stagnation von neuem auftritt.

Die Stühle werden im Verlauf der Krankheit immer dünnflüssiger, meistens grünlich und reagieren die ganze Versuchsdauer hindurch stets sauer. Bei der Section ist der Darminhalt ebenfalls dünnflüssig und grünlich gefärbt. Die Darmschleimhaut ist in einem katarrhalischen Zustand.

Bei den Beriberikranken ist der Stuhlgang entweder verstopft oder normal; nach Miura treten Diarrhöen selten auf, nach Aoyama stellen sie stets eine Complication dar.

Einigemale habe ich an Versuchshühnern einen künstlichen Anus angelegt und dadurch Harn und Kot getrennt gesammelt. In dem so gewonnenen Harn waren weder Eisweiss, Zucker, Gallenfarbstoff noch deutliche Indicanreaction nachweisbar. Der Harn der Berberikranken enthält bald vermehrtes Indican und in schweren Fällen auch geringe Menge von Eiweiss.

Ueber den Gehalt an Blutzucker bei kranken Hühnern kann ich nichts Bestimmtes sagen, das Resultat ist sehr schwankend; die Zuckermenge ist bald ziemlich hoch, bald garnicht vermehrt gegenüber den gesunden Tieren.

Bei Beriberikranken zeigt der Zuckergehalt des Blutes nach meiner Untersuchung keine Veränderung sowohl am Morgen nüchtern, als auch nach den Mahlzeiten.



5. Verlauf und Prognose.

Solange man die Reisfütterung fortsetzt, ist die Krankheit ausnahmslos progressiv und zeigt keine Neigung zur Besserung, sondern sie schreitet nach dem Ausbruch immer ständig bis zum letalen Ausgang ziemlich rasch fort, nur die zur rechten Zeit eingeleitete Behandlung mit Reiskleieextract oder ein geeigneter Nahrungswechsel können die Erkrankung aufhalten und mit grosser Schnelligkeit heilen.

Dies ist bei der Beriberi des Menschen nicht der Fall. Es ist gar keine seltene Beobachtung, dass die Kranken in der hiesigen Klinik Beriberi als intercurrente Krankheit bekommen und durch geeignete Behandlung unter gleichbleibender Nahrung doch allmählich ausheilen; dabei ist die Hauptnahrung gekochter polierter Reis mit Zusatz von frischem Gemüse, wenig Fisch oder Fleisch, und die Ernährung bleibt ziemlich constant dieselbe.

Nach unseren Erfahrungen in der hiesigen Klinik wurden sogar die Kranken wieder gesund, die nach der Erkrankung besonders mit japanischem conserviertem Fleisch und Gemüse, ausser poliertem Reis, ernährt wurden. Die Conserven sind ja bekanntlich häufig als die Ursache des nicht seltenen Auftretens der Beriberi unter den Schiffsleuten beschuldigt, und in der Tat sind solche conservierten Nahrungsmittel nach meinen Experimenten an Vögeln weniger vitaminhaltig, d. h. weniger fähig, die Tiere vor Polyneuritis zu schützen, als die frischen Nahrungsmittel. Diese Beobachtung scheint mir nicht ohne Wert zu sein, besonders für die Identitätsfrage von Beriberi und Polyneuritis gallinarum.

6. Die Wirkung des Reiskleieextractes, der sogenannten Vitamine, bei Polyneuritis gallinarum.

Der Reiskleieextract wurde folgendermassen hergestellt: die lufttrockene Reiskleie wurde mehrmals mit absolutem Alkohol extrahiert, das Extract unter vermindertem Druck abgedampft, der Rückstand im Wasser aufgenommen, und diese wässerige Lösung wurde mit Aether entfettet. Der so bereitete Extract war am Vogel stark wirksam; er wurde meist subcutan, selten intramusculär angewendet, manchmal aber auch innerlich dargereicht.

Die Symptome, welche durch Behandlung mit dem Reiskleieextract überraschend schnell, oft sogar schon in einigen Stunden zurückgehen, sind die motorischen Störungen, welche ich als central bedingt aufgefasst habe, nämlich die motorischen Reiz- und Lähmungserscheinungen, ferner die Störungen des allgemeinen Befindens, d. h. die Trübung des Bewusstseins und die Asthenie, der Widerwillen gegen den polierten Reis, die Stagnation der Speisemassen im Kropf, die subnorme Körpertemperatur, wahrscheinlich auch die mangelhafte Arterialisation des Blutes und die Erniedrigung des arteriellen Blutdruckes.

Wenn man auch den kranken Hühnern nach der Injection von Kleieextract nichts ausser Wasser gibt, so ist doch am folgenden Tage die vorher subnormale Körpertemperatur deutlich wieder erhöht. Weil der Calorienwert des entfetteten Extractes ganz minimal sein muss, so muss man die Temperatursteigerung als Folge der Wiederherstellung der Wärmeregulation und der Stoffwechselvorgänge annehmen.

Mehrere Stunden nach der Injection ist eine Erniedrigung des Blutdrucks durch künstliche Atmung nicht mehr festzustellen; die Höhe desselben ist deutlich grösser als die, welche kurz vor der Behandlung nach der Einführung der künstlichen Atmung gemessen worden ist.

Diesen frappanten Erfolgen steht eine zweite Reihe von Symptomen gegenüber, welche durch die Behandlung mit Reiskleieextract nicht so schnell zurückgehen. Die Degeneration der peripheren Nerven und Muskeln, und die dadurch verursachte periphere Lähmung bleiben lange Zeit bestehen und die Tiere zeigen keine oder nur eine geringe Zunahme des Körpergewichtes trotz des gesteigerten Appetites, wenn man ihnen neben den Injectionen von Kleieextract polierten Reis und Wasser gibt.

Im ganzen verschwinden die als functionelle Störungen anzusprechenden Symptome sehr schnell, aber die organischen Veränderungen brauchen eine viel längere Zeit um zu heilen oder gehen überhaupt nicht zurück.

Was die Wirkungsweise des Reiskleieextractes anlangt, so scheint es sich nicht einfach um den Ersatz einer fehlenden Substanz zu handeln; er wirkt zu prompt und zwar selbst in einer sehr kleinen Menge, wie ein stark wirksames Pharmacum. Das allgemeine Krankheitsbild verbessert sich mit einer geradezu überraschenden Schnelligkeit. Der Extract erweist sich also als ein Specificum gegen diese Vogelkrankheit.

Neben der therapeutischen Wirkung kommt aber dem Reiskleieextract auch noch eine prophylaktische Wirkung bei der Polyneuritis gallinarum zu; behandelt man nämlich die Tiere subcutan oder innerlich damit, so kann man den Ausbruch der Krankheit verhindern.

Durch die Güte der Professoren Aoyama, K. Miura, Irisawa und ihrer Assistenten habe ich Gelegenheit gehabt, in der hiesigen Universitätsklinik die Wirkung des Reiskleieextractes beziehungsweise des Orycanins (Zuzuki) bei Beriberikranken genau zu beobachten. Irgendeine bemerkenswerte objective oder subjective Besserung war nicht zu constatieren, abgesehen von der einigemal beobachteten Vermehrung der Harnmenge; es ist also eine specifische heilende Wirkung, wie man sie bei der Vogelberiberi sieht, überhaupt nicht vorhanden. Bei den frischen progressiven Fällen, schreitet die Krankheit sogar immer fort, trotz der Behandlung mit Reiskleieextract. Ich will bemerken, dass ich bei dieser Prüfung auch grosen Dosen des Extractes, entsprechend vielen 100 g Reiskleie, mehrmals angewandt habe.

B. Fütterung mit poliertem Reis und verschiedenen Nebenspeisen.

Füttert man Hühner mit poliertem Reis und einer passenden Menge einer geeigneten Nebenspeise z. B. Eigelb, besser dem Rückstand von ausgekochtem Fisch etc., so tritt nach einer längeren Zeit eine deutliche periphere Lähmung auf. Die anderen bei reiner Fütterung mit poliertem Reis beobachteten Symptome wie Abmagerung, Anämie, Cyanose des Kammes, subnormale Körpertemperatur, Widerwillen gegen polierten Reis, Stagnation desselben im Kropf, motorische Reizerscheinungen, Asthenie etc. kommen überhaupt nicht oder nur in einem leichten Grade vor.



Der Blutdruck bleibt gleichfalls normal, und zeigt keine Veränderung bei Einleitung der künstlichen Atmung. Die Respiration ist auch bei diesen Fällen ruhig und nicht dyspnoisch, oder die Zahl der Atemzüge ist ziemlich stark vermindert. Die Herzaction zeigt gleichfalls keine wesentliche Veränderung, wenigstens keine Verstärkung wie bei den Beriberikranken. Die kranken Hühner leben lange Zeit ganz ruhig, ohne irgendwelche unangenehme Empfindungen zu äussern. Das einzige in die Augen fallende Symptom ihrer Krankheit ist die Lähmung ihrer Beine; sie stehen nicht wie gesunde Tiere auf den Zehen, sondern hocken auf den Fersen. Aendert man die Art oder Menge der Nebenspeise, so kann sich der Krankheitszustand wieder bessern und sogar heilen. Tut man das nicht, so ist die Krankheit immer progredient, es tritt allmählich Abmagerung und Schwäche und schliesslich der Tod ein.

Aus diesen Experimenten ist ersichtlich, dass bei Vögeln nach Fütterung mit poliertem Reis und bestimmten Nebenspeisen eine typische Polyneuritis vorkommen kann, ohne dass Abmagerung und die andern oben beschriebenen Symptome auftreten. Trotzdem sind aber die Symptome und der Verlauf ganz anders als bei der cardialen Form der Beriberi. Die sogenannte atrophische oder auch die rudimentäre Form der Beriberi mit der Degeneration der peripheren Nerven und Muskeln hat einige Aehnlichkeiten, aber es fehlen bei der Vogelberiberi viele Symptome, besonders die von seiten der Circulation und Respiration und der Verlauf weicht auch ziemlich deutlich ab. Was die hydropische Form der Beriberi betrifft, so habe ich allgemein Wassersucht an den kranken Hühnern nie beobachtet, nur manchmal eine relativ grosse Menge Herzbeutelflüssigkeit.

Diese neue Fütterungsweise wird empfehlenswert sein, wenn man die Erkrankungen des Menschen und der Vögel miteinander vergleichen will, da hier die Polyneuritis in relativ reiner Form auftritt.

C. Ausschliessliche Ernährung mit Rohrzucker, geschälter Gerste, Weizenmehl, Weissbrot oder ausgekochtem Fischfleisch.

Holst und Fröhlich[1]) haben schon durch Fütterung von Vögeln mit anderen Amylaceen Neuritis hervorgerufen. Gerade mit einigen Arten von entschälter Gerste, welche von den Japanern als Hauptnahrung, mit Reis gemischt, gegessen und sehr oft bei uns als Schutzmittel gegen Beriberi bezeichnet werden, habe ich Hühner und Tauben gefüttert und bei diesen, wie durch Reisfütterung, eine typische Degeneration der Nerven mit folgenden Lähmungen und anderen motorischen Störungen hervorgerufen. Man hält auch Brot für ein Schutzmittel gegen Beriberi; ich habe jedoch an mit japanischem Weissbrot gefütterten Hühnern gleichfalls eine Degeneration der Nerven und Lähmungen bemerkt (Tauben blieben länger vor der Krankheit geschützt), und mit Weizenmehl gefütterte Hühner starben auch fast unter ähnlichen Symptomen. Die

1) Holst, Axel und Theodor Fröhlich, Experimental studies relating to Ship-Beri-Beri and Scurvy. Journal of Hygiene. Oktober 1907. Vol. VII. No. 5.



interessantesten Experimente stellt aber die Ernährung von Hühnern und Tauben mit Rohrzucker dar, die mir nach einigen Schwierigkeiten jedoch gelungen ist. Ich habe nämlich eine gewisse Menge Nährsalz dem zugesetzt und zwangsweise gegeben, dazu natürlich Wasser. Die Degeneration der Nerven und die Lähmungen treten nach kürzerer Zeit ein, und die Tiere verlieren noch weniger an Körpergewicht, als die mit Reis genährten Vögel. Diese bei den genannten, verschiedenen Fütterungsversuchen hervorgerufene Krankheit ist genau dieselbe wie bei Reisfütterung. Als Beweis für die Identität kann ich nicht nur die Degeneration der Nerven, sondern auch noch klinisch gleiche Symptome und besonders auch dieselbe Wirkung des Reiskleiextractes resp. der Reiskleie, sowohl therapeutisch, als auch prophylaktisch, anführen.

Eins der wichtigsten Ergebnisse auch dieser Versuche ist, dass durch Zusatz von Eiweisskörpern oder Nährsalzen zum Zucker wie zum Reis keine Schutzwirkung ausgeübt wird. Jedoch blieben die Versuchstiere ziemlich lange Zeit vor der Krankheit geschützt, wenn man ihnen neben Zucker, Salzen und Wasser den Reiskleieextract innerlich oder subcutan gab.

Schliesslich habe ich noch Hühner mit dem ausgekochten und ausgepressten Rückstand von Fischen genährt und immer die einer Degeneration entsprechende Lähmung gesehen.

Die schon seit langem durch Fütterung mit poliertem Reis bei Vögeln hervorgerufene Krankheit ist also nicht als eine specifische zu bezeichnen, sondern man kann ein ähnliches Bild auch durch einseitige Ernährung mit anderen Stoffen erzeugen. Die Unterschiede sind meines Erachtens sogar nur so gering, dass ich die Krankheiten selbst als identisch bezeichnen möchte; nur die Zahl der Tage bis zum Auftreten der Erscheinungen ist verschieden, so dass die Quantität der wirksamen Stoffe in den einzelnen verwendeten Nahrungsmitteln verschieden sein muss. Die genauen Einzelheiten dieser Versuche und die Protokolle werde ich demnächst ausführlich mitteilen. Auf die vorbeugend wirkenden Nebenspeisen werde ich unten im Capitel „Aetiologie und Wesen“ noch genauer zu sprechen kommen.

D. Pathologische Anatomie.

Die Sectionsbefunde der ausschliesslich mit Reis gefütterten Hühner sind kurz zusammengefasst folgende. Bei der äusseren Besichtigung ist die Abmagerung und allgemeine Anämie auffallend, die bei den mit poliertem Reis und Nebenspeisen gefütterten Fällen bei weitem geringer ist. Die Haut ist atrophisch, verdünnt und trocken. Das Unterhautfettgewebe und das sonstige Fett im Körper sind stark reduziert. Die Musculatur ist ebenfalls atrophisch. Weder Stauung noch Wassersucht sind festzustellen. Blutungen in die Haut, Muskeln oder inneren Organe werden in der Regel nicht gefunden, abgesehen von den schon genannten Blutungen an den Zehen. Seröse Häute o. V., nur der Herzbeutel enthält manchmal eine relativ grosse Menge, d. h. etwa 4—5 ccm einer gelblichen klaren Flüssigkeit. Das Herz ist meist ziemlich stark atrophisch; die rechte Herzhälfte ist deutlich dilatiert und mit Blut gefüllt, aber ihre Wand ist schlaff und garnicht hypertrophisch,



sondern eher verdünnt. Das linke Herz ist auch zuweilen dilatiert, aber gleichfalls niemals hypertrophiert. Zu denselben Ergebnissen ist Segawa[1]) durch exacte Messungen gekommen. Bei den mit poliertem Reis und Nebenspeisen gefütterten Hühnern sind die Veränderungen am Herzen geringfügiger. Bei einem mit poliertem Reis und conservierter Nahrung gefütterten Huhn habe ich im Epicard Petechien gesehen. An den Lungen habe ich makroskopisch keine bemerkenswerten Veränderungen feststellen können. Eine Ansammlung von Flüssigkeit in der Bauchhöhle habe ich nie gefunden. Die Bauchvenen sind fast immer mehr oder weniger stark gefüllt, nur im geringsten Masse natürlich bei den Fällen von starker allgemeiner Anämie. Leber und Nieren sind bald ziemlich deutlich cyanotisch, bald anämisch. Das Gewicht der Leber ist meist verhältnismässig wenig vermindert, ihr Parenchym ist oft getrübt. Die Milz ist dagegen immer atrophisch, ihre Kapsel ist grauweisslich, verdickt und gerunzelt, die Pulpa ist atrophisch, die Follikel sind schwer, die Balken dagegen deutlich sichtbar. Ein Bild wie die gewöhnliche Stauungsmilz ist überhaupt nicht zu sehen. Das Pankreas ist auch atrophisch.

Der Kropf ist leicht katarrhalisch entzündet, seine Wand ist verdünnt; er enthält meistens saure Speisereste. Die Schleimhaut des übrigen Verdauungstractus ist gleichfalls in katarrhalischem Zustande. Die Musculatur des Hintermagens ist deutlich atrophisch.

Die Hoden sind atrophisch.

E. Aetiologie und Wesen der Krankheit.

Durch die ausschliessliche Ernährung mit gut poliertem und gewaschenem Reis tritt die Motilitätsstörung bei Hühnern fast stets auf, wenn man unter strengen Cautelen es vermeidet, dass die Versuchstiere Insekten, Grasknospen usw. finden und auffressen. Es kommt jedoch auch ausnahmsweise, besonders bei jungen Hühnern, vor, dass die Tiere vor dem Auftreten der erkennbaren motorischen Störungen an Abmagerung und Schwäche wie bei der einfachen Inanition zu Grunde gehen. Dies ist bei Tauben nicht selten. Jedenfalls erkranken alle Tiere und gehen zugrunde.

Im Allgemeinen kann man sagen, dass es bei Hühnern und Tauben keine Verschiedenheiten der Disposition gibt, ausser der individuellen Schwankung in bezug auf die Dauer bis zum Ausbruch der Krankheit bzw. bis zum Tode.

Der Zusatz von Eiweiss, Oel, anorganischen Salzen zur Reisnahrung hat keine verhindernde Wirkung auf den Ausbruch der Krankheit. Der Extract der Reiskleie, innerlich oder subcutan gegeben, wirkt sowohl prophylaktisch, als auch heilend gegen die Krankheit. Reiskleie selbst ist natürlich ebenfalls wirksam. Ueber 120 ° C einige Stunden lang erhitzte Reiskleie habe ich statt der Nährsalze gleichfalls in einigen Versuchen angewandt und sie allein oder mit Eiweiss und Oel poliertem Reis zugesetzt und gefunden, dass sie jetzt keine prophylaktische und

1) Zeitschr. d. med. Gesellschaft zu Tokio. 1913.



heilende Wirkung mehr hat. Zusatz von Nebenspeisen, wie Eigelb, Fische oder Fischsuppe, Rindfleisch, Bohnen oder Kartoffeln usw., zu poliertem Reis wirkt schützend oder heilend wie die Reiskleie oder deren Extract, es müssen also physiologisch gleiche oder ähnlich wirksame Stoffe auch in solchen Nahrungsmitteln enthalten sein; die Tatsache, dass Eiweiss, Fett und Salze keine Schutzwirkung besitzen, ist ja schon bekannt und ich habe dies auch selbst bestätigen können. Die Conserven wirken nach meiner Untersuchung im allgemeinen viel schwächer als die entsprechenden frischen Nahrungsmittel. Ich habe Hühner und Tauben mit entschältem, aber nicht poliertem Reis und Tauben mit Bohnen, welche in Wasser erweicht und peinlich enthäutet waren, längere Zeit genährt und in voller Gesundheit erhalten können. Ebenso zeigen Weizenkörner eine vorbeugende Wirkung. Wirksame Stoffe sind also ausser in der Reiskleie auch in den äusseren Schichten verschiedener Getreidekörner, in Bohnen, Kartoffeln, Eigelb, Fischfleisch, Fischsuppe, Rindfleisch u. a. enthalten. Ich glaube, dass man in fast allen von der Natur bereiteten Nahrungen wirksame Stoffe finden kann.

Dass die einseitige Fütterung mit Zucker, entschälter Gerste, Weizenbrot oder ausgekochtem Fisch, dieselbe Krankheit hervorruft, habe ich schon erwähnt.

Die Krankheit ist also nicht etwa für den polierten Reis specifisch, sondern sie ist einfach durch den Mangel an einem bzw. mehreren in der Reiskleie enthaltenen wirksamen Stoffen oder den mit ihnen physiologisch analog wirkenden Substanzen in der aufgenommenen Nahrung hervorgerufen.

Als Ursache muss man also an eine Ernährungsstörung und zwar eine Störung im Stoffwechsel, denken; die Bildung der giftigen Stoffe durch die abnorme Gärung im Verdauungstractus als Aetiologie der Polyneuritis gallinarum ist ja häufig angenommen worden, aber die Tatsache, dass der Reiskleieextract subcutan injiciert sogar in einigen Stunden schon eine deutliche Heilwirkung zeigt, ist mit dieser Annahme schwer vereinbar.

Trotzdem habe ich eine Reihe von Versuchen darüber ausgeführt. Zunächst habe ich Gärungsmilchsäure ziemlich reichlich dem unpolierten Reis zugesetzt und damit die Vögel gefüttert, dabei sind sie ganz gesund geblieben bzw. durch den Zusatz derselben zu dem polierten Reis trat keine Beschleunigung der Erkrankung ein. Dann habe ich einigen mit poliertem Reis gefütterten Vögeln so viel Natriumbicarbonat gegeben, dass das Excret ziemlich stark alkalisch reagierte, ohne damit das Auftreten der Erkrankung zu verhüten. Um die Gärung zu unterdrücken, habe ich auch Thymol innerlich verabreicht, jedoch gleichfalls ohne Erfolg. Jedenfalls scheint mir nach diesen Versuchen eine enterogene Vergiftung als Aetiologie ausgeschlossen zu sein.

Die Krankheitserscheinungen und die Wirkungsweise des Reiskleieextractes an ihnen lassen mich fast ungezwungen an eine Vergiftung und zwar eine Autointoxication, wie etwa die Tetanie, denken. Ich habe nämlich eine grosse Menge (etwa 50 ccm) Blutplasma oder Blutserum von kranken Hühnern einigen schon lange mit poliertem Reis gefütterten,



aber noch nicht kranken Hühnern intraperitoneal injiciert, ohne sie damit krank zu machen. Also zurzeit muss ich mich begnügen, den Mangel an specifischen Stoffen (Vitamine Funks) als causalen Factor der Polyneuritis gallinarum anzunehmen. Die Bezeichnung „partielle Inanition" passt einigermassen, um die Entstehung der Krankheit auszudrücken, aber ich kann mich der Meinung nicht anschliessen, den „Vitaminhunger" etwa im Sinne des „Eisenhungers", hervorgerufen bei der experimentellen Anämie durch eisenarme Nahrung, anzunehmen.

III. Experimente an Säugetieren.

Ich habe auch viele Hunde und einige Kaninchen mit poliertem, gekochtem Reis, mit entschälter gekochter Gerste, Zucker u. a. gefüttert. Nach einer weit länger dauernden Fütterung als bei den Vögeln traten die an diesen beobachteten Symptome, wie Widerwillen gegen Reis, Abmagerung, allgemeine Schwäche, subnorme Temperatur, Verlangsamung der Atmung und Herzschläge u. a. auf. Aber eine unzweideutige motorische Lähmung konnte ich nur bei einem Kaninchen constatieren, welches mit entschälter Gerste gefüttert war. Hier möchte ich noch einmal betonen, dass bei der Beriberi des Menschen die periphere motorische Lähmung eines der wichtigsten Symptome ist.

IV. Die ausschliessliche Ernährung mit geschältem und poliertem Reis beim Menschen.

Die dem Mehlnährschaden (Czerny) entsprechende Ernährungsstörung solcher Kinder, welche mit Schleim aus poliertem Reis ernährt werden, der sogen. Reisnährschaden, ist häufig mit der sogen. Säuglingsberiberi, die entsteht, wenn ein Kind von einer beriberikranken Mutter gestillt wird, verglichen worden, und zwar werden beide Erkrankungen bald als identisch, bald als verschieden hingestellt. Die durch ausschliessliche Fütterung mit poliertem Reis hervorgerufene Krankheit der Vögel und Hunde ist dem Reisnährschaden der Kinder sehr ähnlich, nicht nur in ätiologischer Beziehung, sondern auch in den Symptomen und im Verlauf [Saito und Toyofuku[1]), Tasawa[2])]. Die Symptome der Vogelkrankheit, Widerwillen gegen Reisschleim, Abmagerung, Verlangsamung der Atmung und Herztätigkeit, subnormale Temperatur, Anämie, Hypertonie der Skelettmuskeln, Somnolenz, Diarrhöe, Fehlen der Herzhypertrophie u. a. sind auch bei dem Reisnährschaden beobachtet [Hirota, K. Okamoto[3])]. Dagegen erinnern die Erscheinungen der Säuglingsberiberi mehr an die Symptome der acuten schweren Form der Beriberi bei Erwachsenen und sind ganz verschieden von den oben beschriebenen.

---

1) Toyofuku und Saito, Ueber die beriberiähnliche Krankheit der Vögel. Ijishinbun. 1911. No. 841. (Japanisch.)

2) R. Tasawa, Japanische Gesellschaft für Krankheiten der Verdauungsorgane. December 1912, und deren Zeitschrift, Januar 1914.

3) K. Okamoto, Ueber den Reisnährschaden der Säuglinge. Japan. Zeitschr. f. Kinderheilk. 1910 und 1911.



Z. Hirota hat zuerst den Reisnährschaden klinisch von der Säuglings-Kakke differenciert, und seine Ansicht fand nachher bei uns viele Zustimmung [K. Okamoto, Tasawa[1])]. Wenn nun der Reisnährschaden der Säuglinge eine mit der Polyneuritis gallinarum identische Krankheit ist, so muss der Reiskleieextract auch gegen ihn wirksam sein. Leider habe ich erst in wenigen Fällen von typischem Reisnährschaden die Wirkungsweise des Extractes prüfen können, weil die Erkrankung glücklicherweise eine seltene ist. In einigen Fällen sah ich aber nämlich, gemeinsam mit Dr. Utsuno, eine deutliche Besserung des allgemeinen Befindens, Verschwinden des Widerwillens gegen Reisschleim, Steigerung der Temperatur bis zur Norm, Vermehrung der Herzschläge, Vermehrung der Diurese bei einem hydropischen Fall usw.

Moszkowski[2]) hat neuerdings durch 230 Tage lang fortgesetzte fast ausschliessliche Ernährung mit poliertem Reis eine Erkrankung bekommen, die er als identisch mit der Beriberi erklärt. Nach seiner Beschreibung kann ich die Krankheit nicht als Beriberi bezeichnen; besonders spricht seine Angabe, dass die Krankheit durch den wirksamen Extract von Reiskleie nach wenigen Tagen geheilt wurde, gerade gegen Beriberi, weil, wie ich schon erwähnt habe, der Reiskleieextract keine solche specifische Wirkung gegen Beriberi hat, was nicht nur von mir, sondern von vielen unserer erfahrenen Kliniker behauptet wird. Seine Krankheit, wahrscheinlich die Segelschiffberiberi von Nocht oder eine ihr naheverwandte Krankheit, ist nach der Wirkung des Reiskleieextractes der gleichen Kategorie wie die Polyneuritis gallinarum zuzurechnen.

V. Schlussbetrachtungen.

Die klinischen und anatomischen Befunde bei der Hühner- und Taubenkrankheit, welche bei der streng einseitigen Fütterung mit entschältem und poliertem Reis zu beobachten sind, sind also ziemlich verschieden von denen bei der Beriberi des Menschen; eine sichere Aehnlichkeit zwischen beiden besteht nur in den degenerativen Veränderungen der peripheren Nerven und Muskeln und den entsprechenden Lähmungserscheinungen.

Durch den Zusatz von geeigneten Nebenspeisen zu poliertem Reis kann man an Vögeln eine Polyneuritis hervorrufen, ohne dass gleichzeitig die anderen Krankheitssymptome, stärkere Abmagerung usw. auftreten. So gefütterte Fälle werden zum Studium über die Identität der Vogelkrankheit mit der Beriberi besonders geeignet sein, nicht nur theoretisch, weil die Menschen auch Nebenspeisen aufnehmen, sondern auch symptomatisch und anatomisch. Aber auch hier zeigten sich ebenso nur die genannte Degeneration und Lähmung wohl als der einzige ähnliche Punkt, und das ganze Krankheitsbild entspricht keiner Form der Beriberi.

Die Vogelkrankheit ist ferner nicht für die Reisfütterung specifisch; Zucker, Weizenbrot, entschälte Gerste, der Rückstand von ausgekochtem

1) R. Tasawa, Japanische Gesellschaft für Krankheiten der Verdauungsorgane. December 1912, und deren Zeitschrift, Januar 1914.

2) W. Caspari und M. Moszkowski, Weiteres zur Beriberifrage. Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 33. S. 1515.



Fischfleisch sind auch imstande, dieselbe Krankheit hervorzurufen. Aus allen diesen Versuchen, speciell auch der prophylaktischen Wirkung des Reiskleieextractes, erkennt man wohl ohne weiteres, dass die Krankheit im Allgemeinen bei Mangel an gewissen Stoffen im Futter eintritt, und man hat diese als Vitamine bezeichnet. Als causalen Factor muss man eine Ernährungsstörung und zwar eine Störung im Stoffwechsel annehmen. Eine Vergiftung durch exogene bzw. enterogene Gifte ist wohl sicher ausgeschlossen. Die Vitamine sind nach U. Suzuki u. a.[1]), sowie C. Funk[2]) nicht nur in der Reiskleie, sondern auch in verschiedenen anderen animalischen und vegetabilischen Nahrungsmitteln enthalten, und meine Versuche an Vögeln bestätigen dies in vollem Masse.

Dass der Reis bei uns die Hauptnahrung bildet, ist ja allgemein bekannt; aber wir nehmen gleichzeitig noch verschiedene andere Nahrungsmittel als Nebenspeisen auf. Wenn also Beriberi ätiologisch dieselbe Krankheit wäre, so müsste die in den Nebenspeisen enthaltene Vitaminmenge der Hauptfactor sein, der den Ausbruch der Beriberi bestimmt.

Unter Berücksichtigung dieses Umstandes habe ich viele Epidemien von Beriberi beobachtet, bei Fischern auf Paramuschir, einer unbewohnten Insel der Kurilen[3]), und im Küstengebiet von Sibirien, sowie an Bord von Handelsschiffen auf Rückreisen von den Südseeinseln. Nach diesen Untersuchungen, die zum Teil schon veröffentlicht, zum Teil bald erscheinen werden, bin ich zu dem Ergebnis gekommen, dass der Mangel an Vitaminen nicht als die directe Ursache der Beriberi anzunehmen ist.

Die Beriberi tritt nämlich, obwohl die Bedingungen in bezug auf Nahrung, Arbeit, Lebensweise, Alter, Geschlecht, Klima, Dauer der Reise usw. anscheinend immer ganz die gleichen sind, nie constant auf, sondern nur in gewissen Fällen, dann aber häufig in ganzen Epidemien. In gewissen Jahren ist die Morbidität besonders hoch, in den anderen niedrig, und in demselben Jahre und an demselben Ort sind meist nur gewisse Gruppen von Fischern oder Schiffern von der Krankheit befallen, während die anderen ganz davon verschont blieben. Dabei sind oft die Gerste und die Nebenspeisen, Fisch, Bohnen, Kartoffeln, Zwiebeln u. a. garnicht unbedingt mangelhafter, manchmal sogar reichlicher vorhanden gewesen, als bei den gesund gebliebenen Menschen.

Es geht aber auch mit Sicherheit aus diesen Untersuchungen sowie sonstigen Beobachtungen hervor, dass bei der Beriberi die Disposition eine sehr grosse Rolle spielen muss. Im Gegensatz dazu gibt es bei der Polyneuritis gallinarum keine individuelle Verschiedenheit in bezug auf Morbidität.

Ferner habe ich auch bei diesen Beriberiepidemien viele Fälle beobachten können, die unter derselben Nahrung und Lebens-

1) Suzuki, Shimamura und Odake, Ueber Oryzanin, ein Bestandteil der Reiskleie und seine physiologische Bedeutung. Biochem. Zeitschr. 1912. Bd. 43. S. 89.

2) C. Funk, Ueber die physiologische Bedeutung gewisser bisher unbekannter Nahrungsbestandteile, der Vitamine. Ergebn. d. Physiol. 1913. Bd. 13. S. 126.

3) Mit Dr. T. Fujinami und Dr. S. Shimitu.

weise wie zur Zeit des Ausbruchs wieder ausgeheilt sind. Im Hospital der Universität Tokio ist es auch nicht selten, dass die Kranken als intercurrente Krankheit Beriberi bekommen und ohne Nahrungswechsel, unter derselben Lebensweise, allein durch symptomatische Behandlung mit Diureticis, Abführmitteln, Herztonicis usw. wieder genesen. Ich habe sogar einige solche Kranke neben Reis als Hauptnahrung ausschliesslich mit conserviertem Fleisch und Gemüse ernährt, und die Kranken sind gleichfalls gesund geworden. Die Conserven sind aber bei der Polyneuritis gallinarum viel schwächer wirksam als die entsprechenden frischen Nahrungsmittel, also sozusagen weniger vitaminhaltig.

Der alkoholische, entfettete Reiskleieextract zeigt eine als Specificum anzuerkennende Wirkung, sowohl therapeutisch, als auch prophylaktisch, gegen die Vogelkrankheit.

Wenn Polyneuritis gallinarum ätiologisch identisch mit der Beriberi des Menschen wäre, so müsste der Extract auch gegen Beriberi günstig wirken. Nach unseren eigenen Erfahrungen hat jedoch der Extract selbst in einer grosse Dose, entsprechend vielen hundert Gramm Reiskleie, bei der menschlichen Beriberi keinen oder wenigstens keinen an die specifische Wirkung bei Vögeln erinnernden Erfolg.

Durch die einseitige Fütterung mit poliertem oder gekochtem Reis und Wasser ist es bei weitem schwerer bei Hunden und Kaninchen als bei Vögeln unzweideutige periphere motorische Lähmungen festzustellen; die Versuchstiere magern stark ab und gehen nach längerer Zeit wahrscheinlich an einfacher Schwäche zugrunde.

Bei Beriberi, wo die periphere Lähmung eines der wichtigsten Symptome ist, ist die Sache ganz anders; die Ernährung der Kranken leidet anfangs wenig, die Abmagerung kommt erst später secundär hinzu, wobei die Verdauungsstörung, der gesteigerte Eiweisszerfall (K. Miura, Terunchi, Onodera) und die degenerative Atrophie der Skelettmuskeln als Hauptursache aufzufassen sind. Ebenso kam es bei den von mir gesehenen Beriberiepidemien, im Gegensatz zu den Verhältnissen bei den Tierexperimenten, niemals vor, dass neben Menschen, die an typischer Beriberi erkrankt waren, solche in grösserer Menge sich fanden, die nur an starker Abmagerung und Schwäche litten, ein Krankheitsbild, das wir bei Hunden und Kaninchen ja immer beobachtet haben. Auch dieser Punkt spricht gegen die Identität dieser Erkrankungen.

Dass der polierte Reis als Hauptnahrung eine gewisse Beziehung zum Ausbruch der Beriberi haben kann, will ich nicht bestreiten. Bekanntlich begünstigen schlechte hygienische Verhältnisse und andere schwächende Momente das Auftreten der Krankheit, und deshalb ist es wohl möglich, dass der Vitaminmangel in der Nahrung eine Disposition für Beriberi bildet. Aber einer Behauptung, dass der polierte Reis bzw. der Vitaminmangel als die directe Ursache der Beriberi anzunehmen sei, kann ich mich nach meinen Untersuchungen und unseren bisherigen Kenntnissen über die Vitamine nicht anschliessen, und bin der Meinung, dass die durch einseitige Ernährung mit poliertem Reis bzw. durch Vitaminmangel allein hervorgerufene Krankheit nicht mit Beriberi identisch ist.



Der Reisnährschaden der Säuglinge verhält sich klinisch ganz anders als die Säuglingsberiberi, dagegen hat er eine grosse Aehnlichkeit mit der beschriebenen Krankheit der Vögel und Säugetiere, welche durch Vitaminmangel hervorgerufen wird. Reisnährschaden ist wahrscheinlich identisch mit Polyneuritis gallinarum.

Obwohl wir darüber keine Erfahrung haben, so ist die Segelschiffberiberi von Nocht wohl auch eine Erkrankung, die mit der Polyneuritis gallinarum und dem Reisnährschaden der Säuglinge in eine Krankheitsgruppe, der sogen. „partiellen Unterernährungskrankheiten" gerechnet werden muss.

Was Moszkowski durch die fortgesetzte vegetabilische Nahrung am eigenen Körper hervorgerufen hat, scheint mir nach seiner Beschreibung wohl etwas anderes als Beriberi zu sein. Besonders aber seine Angabe, dass die Krankheitssymptome durch geringe Mengen des Kleieextractes nach wenigen Tagen verschwanden, spricht gegen meine Erfahrung über die Wirkung des Kleieextractes an Beriberikranken. Moszkowskis Krankheit ist wahrscheinlich nichts anders als ein Reisnährschaden bei Erwachsenen.

Zum Schluss spreche ich besonders Herrn Prof. H. Hayashi meinen herzlichsten Dank aus für die Anregung und reichliche Hilfe bei meinen Untersuchungen. Ferner erlaube ich mir Herrn Director Prof. J. Takahashi und den Herren Professoren und Collegen der internen Klinik, besonders Herrn Prof. T. Irisawa, meinen verbindlichsten Dank für ihre liebenswürdige Unterstützung bei der Untersuchung klinischer Fälle auszudrücken. Schliesslich bin ich auch der japanischen Beriberi-Studiencommission für pecuniäre Unterstützung meiner Untersuchungen zu grossem Dank verpflichtet.



V.

Aus der medicinischen Poliklinik der Universität Bern
(Director: Prof. H. Sahli — Oberarzt: Priv.-Doc. Dr. Fritz Seiler).

Untersuchungen über die Beeinflussung der Leukocytenzahlen durch Digitalis und die Combination von Digitalis und salicylsaurem Natrium.

Von

Mauja Löwenstein (Kischinew).

Es darf wohl als feststehend angenommen werden, dass die weissen Blutkörperchen — in erster Linie die neutrophilen polymorphkernigen, seltener aber, dann unter anderen Bedingungen, auch die Lymphocyten — im Kampfe des Organismus mit den mannigfachen an ihn herantretenden Schädigungen eine wichtige Rolle als Schutzorgane spielen.

Die Art und Weise der Schutzwirkung scheint aber eine recht verschiedene zu sein, wechselnd auch nach der Art der den Körper treffenden Schädigungen. Ueber diesen Punkt gehen die Ansichten noch ausserordentlich weit auseinander.

Es steht noch offen, ob und wieweit die weissen Blutkörperchen — neben den wohl allgemein acceptierten phagocytären Functionen — an der Bildung der Alexine, Bakteriolysine, Agglutinine und anderer Schutzstoffe beteiligt sind.

Die Tatsache, dass bei einer Reihe von Krankheiten, besonders bei Eiterungen und fieberhaften Infectionskrankheiten, die Zahl der im Blute circulierenden weissen Blutkörperchen ganz beträchtlich anzusteigen pflegt, wird als Stütze dieser Ansicht gelten. Bei der Pneumonie wird das Fehlen einer Leukocytose geradezu als prognostisch schlimmes Zeichen angesehen. Es ist aber nicht zulässig, aus diesen Beobachtungen den Schluss zu ziehen, dass die Intensität der Abwehrfunctionen des Organismus mit der Zahl der weissen Blutkörperchen, d. h. mit der Leukocytose parallel geht. Es wäre denkbar, dass unter gewissen Einflüssen die Schutzwirkung der Leukocyten an Intensität zunimmt, ohne dass ihre Zahl ansteigt und umgekehrt.

In Anbetracht der grossen Bedeutung, welche den weissen Blutkörperchen im Kampfe mit den Schädigungen des Organismus zugeschrieben wird, war man allgemein bestrebt, die Zahlenverhältnisse der weissen Blutkörperchen bei den verschiedenen Krankheiten und ihre Beeinflussung durch unsere therapeutischen Hilfsmittel zu studieren. An zahllosen Tierexperimenten wurde der Einfluss der mannigfaltigen Medicamente an den verschiedenen physikalischen Proceduren auf die Zahl der verschiedenen weissen Blutkörperchen untersucht. R. Gehrig[1]) hat kürzlich eine Zusammenstellung der einschlägigen Arbeiten vorgenommen und dabei gezeigt, dass angeblich eine sehr grosse Zahl von Medicamenten die Zahl der weissen Blutkörperchen zu beeinflussen vermag. R. Gehrig zeigte

1) R. Gehrig, Ueber medicamentöse Leukocytose. Diese Zeitschr. Bd. 17. S. 161 ff.



aber im weiteren, dass zur Erzeugung dieser Beeinflussung, speciell zur Erzeugung einer Leukocytose, die allerverschiedenartigsten Stoffe, welche sonstige pharmakologische Aehnlichkeiten nicht im entferntesten aufweisen, geeignet sein sollen, so dass irgend eine Regel oder ein Gesetz aus den vorhandenen Beobachtungen nicht abgeleitet werden kann. Schliesslich sind in der Literatur sehr zahlreiche sich direct widersprechende Untersuchungen aufzufinden, in dem von einem Autor ein Stoff als leukocytoseerregend angesehen wird, der von anderer Seite als völlig unwirksam oder sogar leukocytenvermindernd bezeichnet wurde.

Gerade diese Widersprüche in den mitgeteilten Untersuchungsresultaten und die noch nicht aufgeklärten Verhältnisse über die Beziehungen zwischen weissen Blutkörperchen (Zahl und Art) und den Schutzvorgängen im Organismus lassen es wünschenswert erscheinen, die ganze Frage nochmals einer genauen Prüfung zu unterziehen.

Auf Veranlassung von Herrn Privatdocenten Dr. Fritz Seiler habe ich in der medicinischen Universitätspoliklinik eine Anzahl von Untersuchungen über die Einwirkung von Digitalis und einer Combination von Digitalis und Natrium salicylicum angestellt, nachdem R. Gehrig einige Versuche mit Natr. salicyl. und anderen pharmakologisch verwandten Stoffen vorgenommen hatte.

Wir haben Digitalis- und Salicylpräparate speciell ausgewählt, weil deren leukocytoseerregende Wirkung sehr oft angenommen wird und weil es sich um Präparate handelt, deren Anwendung bei den verschiedenen Erkrankungen, speciell solcher infectiöser Natur, weit verbreitet ist. Die Auffassung liegt sehr nahe, dass die günstige Wirkung von Digitalis- und Salicylpräparaten möglicherweise auf einer stimulierenden Beeinflussung der Leukocyten beruht, und dass sich diese in einer deutlich nachweisbaren Leukocytose äussert.

Was die Digitalis betrifft, so wurde seinerzeit besonders durch Petresco und dann durch Pikl und Höpfel auf die günstige Wirkung bei Pneumonie hingewiesen. Es ist dies eine jedem Praktiker bekannte Erfahrung. Pikl und Höpfel erklärten diese günstige Wirkung durch die Annahme einer Mehrleistung des Herzens und damit verbundener besserer Durchblutung der Lungen und geringerer Anschoppung in den Bronchialgängen. Diese Erklärung erscheint nach allem, was wir über die Wirkung der Digitalis auf das Herz wissen, ohne weiteres richtig zu sein. Naegeli-Ackerblom gab nun aber eine ganz andere neue Erklärung. Er schrieb den günstigen Verlauf der mit Digitalis behandelten Pneumonien einer durch die Medication hervorgerufenen Leukocytose zu, da er bei seinen Versuchen eine deutliche Zunahme der Leukocyten gesehen hatte. Er injicierte einem Kaninchen 0,2 Fol. Digit. im Infus und fand nach 24 Stunden eine Vermehrung der weissen Blutkörperchen auf das Doppelte. Auch beim gesunden Menschen fand er eine intensive leukocytoseerregende Wirkung der Digitalis.

Seine Versuche wurden von anderer Seite aufgenommen. Herzig[1]) hat bei Kaninchen durch subcutane Injectionen von Digitalisinfus ebenfalls eine Leukocytose erzielt, jedoch nur bei Dosen, die $1/2$—1 mg

1) Ch. Herzig, Arch. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 53.



Digitoxin entsprachen; bei grösseren Dosen fehlte die Leukocytose, es fand im Gegenteil sogar eher eine Abnahme der weissen Blutkörperchen statt. Diese Abnahme glaubte er als Folge einer Blutdrucksteigerung erklären zu können, da nach Winogrodow ein erhöhter Blutdruck die Zahl der Leukocyten herabsetzen soll.

Auch Bard[1]) hat bei Pneumonikern unter dem Einfluss von Digitalis eine Steigerung der Zahl der weissen Blutkörperchen beobachten können, und seine Beobachtungen zusammen mit Kamptmann auf experimentellem Wege zu unterstützen gesucht.

Diese Experimente und Untersuchungen scheinen mir nicht ganz einwandfrei zu sein; erstens, weil die Ergebnisse der Tierexperimente nicht verallgemeinert werden können, zweitens kommt speciell bei der Pneumonie ein neuer Factor hinzu, nämlich die schon an und für sich bei Pneumonie bestehenden Schwankungen der Leukocytose. Bei Pneumonie ist bekanntlich der Grad der Leukocytose sehr wechselnd, und der Beweis, dass allfällige Steigerung der Leukocytose im Verlaufe der Krankheit durch eine Medication hervorgerufen worden sei und nicht ein Ausdruck der Beeinflussung der weissen Blutkörperchen durch die Krankheit an und für sich darstellt, ist wohl kaum mit Sicherheit zu bringen. Sogar bei völlig normalen Menschen kommen tägliche Schwankungen der absoluten Zahlen der weissen Blutkörperchen vor, so dass selbst in Fällen ohne Leukocytose die Beurteilung einer Medication hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Leukocyten nur mit Vorsicht, unter Berücksichtigung dieser Schwankungen, erfolgen darf.

Um diesen Schwankungen, die schon normalerweise vorkommen können, in richtiger Weise Rechnung zu tragen, habe ich Controllversuche an acht normalen Personen angestellt, indem ich an 2—3 Tagen innerhalb einer Woche das Blut nach den gebräuchlichen Methoden auf weisse Blutkörperchen untersuchte. Die Zählung habe ich so vorgenommen, dass in der Breuerschen Kammer die ganze Kammer und im Ausstriche 500 Leukocyten von mir gezählt wurden.

Die Untersuchungen habe ich am Vormittag stets zur selben Stunde ausgeführt, um so weit als möglich Fehler auszuschliessen, und habe Schwankungen erhalten, die sich in recht beträchtlichen Breiten bewegen.

Ich teile im Folgenden diese an gesunden jüngeren Leuten vorgenommenen Zählungen mit. Im Anschlusse an die Versuche mit Digitalis habe ich alsdann auch noch die Wirkung der combinierten Medication von Digitalis und Natrium salicylicum geprüft. Diese Combination wird bekanntlich in der Praxis recht oft und mit gutem Erfolge bei verschiedenen Erkrankungen, ganz besonders häufig bei acuter Polyarthritis mit Endocarditis und bei Pleuritiden und Pericarditiden angewendet. Nach den Untersuchungen von R. Gehrig[2]) ist zwar für mittlere Dosen (bis 5,0 pro die) von Natr. salicyl. eine leukocytoseerregende Wirkung verneint worden, aber es schien der Vollständigkeit halber angezeigt, doch auch noch die Combination dieser zwei in der Literatur als leukocytoseerregende Substanzen angeführten Mittel hinsichtlich dieser Wirkung zu untersuchen.

1) Compt. rend. de la soc. de biologie. 1905.
2) Diese Zeitschr. Bd. 17. S. 161.



I. Controlluntersuchungen über die Schwankungen der Zahlen der weissen Blutkörperchen bei Gesunden.

Wie oben gesagt, habe ich bei einer Anzahl von gesunden jüngeren Leuten an verschiedenen Tagen innerhalb einer Woche die Leukocyten nach den oben angegebenen Methoden untersucht und gebe in nachstehender Tabelle die erzielten Resultate:

Tabelle I.

Nummer	Absolute Zahl der Leukocyten		
	1. Untersuchung	2. Untersuchung	3. Untersuchung
1	3900	4100	5300
2	6600	4600	3100
3	7700	5300	6100
4	4400	6100	4000
5	5800	5500	5600
6	6100	5500	6000
7	4700	6300	3000
8	5800	7000	5700

Aus dieser Tabelle geht hervor, dass schon normalerweise ganz beträchtliche Schwankungen der Gesamtzahl der weissen Blutkörperchen vorkommen.

Wenn wir die höchste bei einem Untersuchten gefundene Gesamtzahl als 100 pCt. bezeichnen, so können wir die anderen Gesamtzahlen umrechnen in ihr Verhältnis zu dieser Zahl 100. Wir erhalten dann folgendes Bild von den normalen Schwankungen der Leukocytenwerte beim nämlichen Individuum:

Nummer 1.	100 : 77 : 74	Nummer 5.	100 : 74 : 50
„ 2.	100 : 69 : 47	„ 6.	100 : 82 : 81
„ 3.	100 : 80 : 70	„ 7.	100 : 98 : 98
„ 4.	100 ; 73 : 65	„ 8.	100 : 97 : 90

Es kommen somit Schwankungen der Gesamtzahl bis zu 50 pCt. und etwas darüber (Fall 2 mit 53 pCt.) vor. Wir dürfen daher nur ganz erhebliche, constant wiederkehrende Veränderungen der Gesamtzahl der Leukocyten als experimentell erzeugte Leukocytosen bzw. Leukopenien deuten.

Berechen wir die absoluten Werte für die Neutrophilen und für die Lymphocyten, so ergeben sich ebenfalls recht bedeutende Schwankungen ihrer Werte beim Gesunden.

Tabelle II.

Nummer	a) Neutrophile polymorphkernige			b) Lymphocyten		
	1. Untersuchung	2. Untersuchung	3. Untersuchung	1. Untersuchung	2. Untersuchung	3. Untersuchung
1	2067	1968	2968	1560	1722	2173
2	4026	2070	2046	1716	2116	806
3	4389	2438	2989	3080	2226	2623
4	1716	3477	2200	2288	2257	2200
5	2784	2750	2856	2378	2585	2184
6	1708	3245	3120	3843	2335	2460
7	1974	2016	1440	2444	3276	1320
8	1972	3150	2565	3364	3500	2907

Es kommen somit auch hier, bei den absoluten Werten der Neutrophilen und der Lymphocyten beim nämlichen Individuum bei Untersuchungen, welche sich alle 2—3 Tage wiederholten, Schwankungen in beträchtlichen Breiten vor. Für dieselben können wohl kaum die Fehlergrenzen der obenerwähnten Zählmethoden allein zur Erklärung herangezogen werden. Wir müssen vielmehr annehmen, dass die gefundenen Verschiebungen im weissen Blutbilde wirklich in dem Masse existieren und als Ausdruck uns unbekannter Einflüsse und Vorgänge im Organismus normalerweise auftreten. Sowohl bei den Neutrophilen als auch bei den Lymphocyten fand ich bei den verschiedenen Zählungen bald ein Ansteigen, bald ein Sinken der Werte, bald folgt dem ersten Anstieg wieder eine Senkung, bald dem ersten Absinken nachträglich wieder ein Anstieg. Die Schwankungen betragen auch hier, wie bei den Gesamtzahlen, gelegentlich bis zu 50 pCt. Nur in wenigen Fällen waren die Verschiedenheiten der Werte sehr gering, d. h. unter 20 pCt.

Gestützt auf die Resultate dieser Controlluntersuchungen werden wir die Resultate unserer weiteren Experimente mit Vorsicht beurteilen.

II. Untersuchungen über die Beeinflussung der Leukocyten durch Digitalis.

A. Fälle von Klappenfehlern mit leichterer Decompensation.

1. Frau E. B., 42 J., Mitralstenose. Bekommt Digitalisinfus, täglich 0,30—0,35 g Herba Digitalis.

	Leukocyten	Neutroph. pCt.	Lymphocyt. pCt.
Vor der Behandlung	8100 Leukocyten, davon	54 pCt. Neutroph. und	36 pCt. Lymphocyt.
Nach 6 Tagen . . .	5400 „ „	59 „ „ „	37 „ „
„ 9 „ . . .	6400 „ „	64 „ „ „	28 „ „
„ 4,0 g Digitalis, einige Tage nach d. letzten Dose	8800 „ „	59 „ „ „	30 „ „

Die grossen Mononucleären und Uebergangsformen zeigen keine wesentlichen Schwankungen, die Werte der eosinophilen Zellen bewegen sich zwischen 0,3—2 pCt. Die Pat. fühlte sich während und nach der Behandlung gebessert.

2. F. W., 55 J., Mitralinsufficienz. Bekommt Digitalisinfus, täglich 0,25 g Herba Digitalis.

	Leukocyten	Neutroph. pCt.	Lymphocyt. pCt.
Vor der Behandlung	6400 Leukocyten, davon	76 pCt. Neutroph. und	20 pCt. Lymphocyt.
Nach 4 Tagen . . .	7200 „ „	59 „ „ „	33 „ „
„ 8 „ . . .	5200 „ „	64 „ „ „	28 „ „
„ 12 „ . . .	4800 „ „	49 „ „ „	46 „ „
„ 16 „ . . .	4000 „ „	55 „ „ „	39 „ „

Die grossen Mononucleären und Uebergangsformen zeigen keine wesentlichen Schwankungen, die Werte der eosinophilen Zellen bewegen sich zwischen 0,4—1,0 pCt. Der Pat. fühlte sich während und nach der Behandlung gebessert.

3. Frl. F. K., 19 J., Wäscherin. Mitralinsufficienz. Bekommt Digitalisinfus, täglich 0,25 g Herba Digitalis.

	Leukocyten	Neutroph. pCt.	Lymphocyt. pCt.
Vor der Behandlung	8700 Leukocyten, davon	61 pCt. Neutroph. und	30 pCt. Lymphocyt.
Nach 8 Tagen . . .	7800 „ „	31 „ „ „	62 „ „
„ 12 „ . . .	6400 „ „	38 „ „ „	48 „ „

Die grossen Mononucleären und Uebergangsformen zeigen keine wesentlichen Schwankungen, die Werte der eosinophilen Zellen bewegen sich zwischen 2,0—3,0 pCt. Die Pat. fühlte sich während und nach der Behandlung bedeutend gebessert.



4. Frl. J. Sch., 27 J., Magd. Mitralinsufficienz, Bronchitis. Bekommt Digitalisinfus, täglich 0,30—0,35 g Herba Digitalis.

Vor der Behandlung	5500 Leukocyten,	davon 69 pCt. Neutroph.	und 30 pCt. Lymphocyt.
Nach 3 Tagen . . .	8800 „	„ 75 „ „	„ 21 „ „
„ 6 „ . . .	5500 „	„ 71 „ „	„ 23 „ „

Die grossen Mononucleären und Uebergangsformen zeigen keine wesentlichen Schwankungen, die Werte der eosinophilen Zellen bewegen sich zwischen 0,6—2,0 pCt. Die Pat. fühlte sich während und nach der Behandlung gebessert.

5. Frau E. J., 61 J., Köchin. Mitralinsufficienz. Bekommt Digitalisinfus, täglich 0,30—0,35 g Herba Digitalis.

Vor der Behandlung	4500 Leukocyten,	davon 54 pCt. Neutroph.	und 40 pCt. Lymphocyt.
Nach 3 Tagen . . .	3600 „	„ 59 „ „	„ 37 „ „
„ 7 „ . . .	4100 „	„ 52 „ „	„ 43 „ „

Die grossen Mononucleären und Uebergangsformen zeigen keine wesentlichen Schwankungen, die Werte der eosinophilen Zellen bewegen sich zwischen 1—3 pCt. Die Pat. fühlte sich während und nach der Behandlung gebessert.

6. Frau E. G., 54 J. Mitralinsufficienz. Bekommt Digitalisinfus, täglich 0,25 g Herba Digitalis.

Vor der Behandlung	6400 Leukocyten,	davon 55 pCt. Neutroph.	und 34 pCt. Lymphocyt.
Nach 4 Tagen . . .	5500 „	„ 49 „ „	„ 39 „ „
„ 8 „ . . .	6500 „	„ 52 „ „	„ 38 „ „
„ 12 „ . . .	4800 „	„ 53 „ „	„ 34 „ „
„ 16 „ . . .	4300 „	„ 54 „ „	„ 31 „ „
„ 20 „ . . .	3700 „	„ 52 „ „	„ 32 „ „

Die grossen Mononucleären und Uebergangsformen zeigen keine wesentlichen Schwankungen, die Werte der eosinophilen Zellen bewegen sich zwischen 2—5 pCt. Die Pat. fühlte sich während und nach der Behandlung gebessert.

7. H. K., 47 J., Packer. Mitralinsufficienz. Bekommt Digitalisinfus, täglich 0,25 g Herba Digitalis.

Vor der Behandlung	5200 Leukocyten,	davon 72 pCt. Neutroph.	und 19 pCt. Lymphocyt.
Nach 4 Tagen . . .	5300 „	„ 70 „ „	„ 21 „ „

Die grossen Mononucleären und Uebergangsformen zeigen keine wesentlichen Schwankungen, die Werte der eosinophilen Zellen bewegen sich zwischen 1—2 pCt. Der Pat. fühlte sich während und nach der Behandlung bedeutend wohler.

B. Fälle mit Herzdilatation (Myocarditis), Nephritis, Emphysembronchitis usw.

8. Frau A. W., 35 J. Myocarditis, Herzdilatation, inäqualer Puls; subjectiv: Herzklopfen, Dyspnöe. Bekommt Digitalisinfus, täglich 0,35 g Herba Digitalis.

Vor der Behandlung	8400 Leukocyten,	davon 53 pCt. Neutroph.	und 38 pCt. Lymphocyt.
Nach 3 Tagen . . .	6500 „	„ 34 „ „	„ 62 „ „
„ 6 „ . . .	8000 „	„ 61 „ „	„ 36 „ „
„ 9 „ . . .	5700 „	„ 66 „ „	„ 30 „ „
„ 12 „ . . .	6600 „	„ 66 „ „	„ 29 „ „

Die grossen Mononucleären und Uebergangsformen zeigen keine wesentlichen Schwankungen, die Werte der eosinophilen Zellen bewegen sich zwischen 0,5—4 pCt. Die Pat. fühlte sich während und nach der Behandlung nicht gebessert.

9. v. A., 52 J. Myocarditis, Herzdilatation, kleiner Puls, abgelaufener Gelenkrheumatismus. Bekommt Digitalisinfus, täglich 0,30 g Herba Digitalis.

Vor der Behandlung	9000 Leukocyten,	davon 60 pCt. Neutroph.	und 25 pCt. Lymphocyt.
Nach 3 Tagen . . .	5000 „	„ 44 „ „	„ 40 „ „
„ 5 „ . . .	6800 „	„ 60 „ „	„ 20 „ „

Die grossen Mononucleären und Uebergangsformen zeigen keine wesentlichen Schwankungen, die Werte der eosinophilen Zellen bewegen sich zwischen 3—9 pCt.

10. Frl. M. K., 14 J. Herzdilatation, Arhythmie, unregelmässiges systolisches Geräusch an der Mitralisklappe, Druck 85—90. Bekommt Digitalis, täglich 0,2 g Herba Digitalis pulver.

Vor der Behandlung	7300 Leukocyten,	davon 18 pCt. Neutroph.	und 68 pCt. Lymphocyt.
Nach 6 Tagen . . .	6900 „	„ 31 „ „	„ 51 „ „
„ 12 „ . . .	7600 „	„ 47 „ „	„ 32 „ „
„ 18 „ . . .	7500 „	„ 52 „ „	„ 32 „ „

Die grossen Mononucleären und Uebergangsformen zeigen keine wesentlichen Schwankungen, die Werte der eosinophilen Zellen bewegen sich zwischen 10—17 pCt. Die Pat. hat keine Würmer. Es konnte keine Ursache der Eosinophilie angegeben werden. Sie fühlte sich während und nach der Behandlung bedeutend gebessert.

11. F. K., 50 J., Fabrikarbeiter. Myocarditis, Herzdilatation, Dyspnoe. Bekommt Digitalisinfus, täglich 0,25 g Herba Digitalis.

Vor der Behandlung	11400 Leukocyten,	davon 67 pCt. Neutroph.	und 24 pCt. Lymphocyt.
Nach 4 Tagen . . .	11200 „	„ 49 „ „	„ 35 „ „
„ 6 „ . . .	6800 „	„ 57 „ „	„ 34 „ „
„ 10 „ . . .	6100 „	„ 62 „ „	„ 25 „ „
„ 14 „ . . .	6000 „	„ 60 „ „	„ 29 „ „

Die grossen Mononucleären zeigen keine wesentlichen Schwankungen, die Werte der Uebergangsformen bewegen sich zwischen 3—8 pCt., diejenigen der eosinophilen Zellen zwischen 1—3 pCt. Der Pat. fühlte sich während und nach der Behandlung bedeutend gebessert.

12. J. Sch., 62 J., Mechaniker. Diffuse Bronchitis, Asthma, Herzdilatation, Schrumpfniere. Bekommt Digitalisinfus, täglich 0,25 g Herba Digitalis.

Vor der Behandlung	11700 Leukocyten,	davon 83 pCt. Neutroph.	und 14 pCt. Lymphocyt.
Nach 4 Tagen . . .	11600 „	„ 71 „ „	„ 19 „ „
„ 8 „ . . .	13000 „	„ 72 „ „	„ 19 „ „
„ 12 „ . . .	6800 „	„ 68 „ „	„ 24 „ „
„ 16 „ . . .	8500 „	„ 73 „ „	„ 16 „ „

Die grossen Mononucleären und Uebergangsformen zeigen keine wesentlichen Schwankungen, die Werte der eosinophilen Zellen bewegen sich zwischen 0,5—2 pCt. Der Pat. fühlte sich während und nach der Behandlung bedeutend gebessert.

13. M. S., 48 J., Wochenmagd. Myocarditis, linksseitige Herzdilatation, Bronchitis. Bekommt Digitalisinfus, täglich 0,35 g Herba Digitalis.

Vor der Behandlung	6900 Leukocyten,	davon 54 pCt. Neutroph.	und 39 pCt. Lymphocyt.
Nach 3 Tagen . . .	5000 „	„ 54 „ „	„ 38 „ „

Die grossen Mononucleären und Uebergangsformen zeigen keine wesentlichen Schwankungen, die Werte der eosinophilen Zellen bewegen sich zwischen 0,8—2 pCt. Die Pat. fühlte sich während und nach der Behandlung nicht gebessert.

14. Frau R. K., 48 J. Chronische Nephritis, Herzdilatation, wenig Albumen. Bekommt Digitalisinfus, täglich 0,3—0,35 g Herba Digitalis.

Vor der Behandlung	10000 Leukocyten,	davon 75 pCt. Neutroph.	und 22 pCt. Lymphocyt.
Nach 3 Tagen . . .	7200 „	„ 71 „ „	„ 17 „ „
„ 6 „ . . .	8700 „	„ 64 „ „	„ 24 „ „
„ 8 „ . . .	7000 „	„ 60 „ „	„ 31 „ „

Die grossen Mononucleären und Uebergangsformen zeigen keine wesentlichen Schwankungen, die Werte der eosinophilen Zellen bewegen sich zwischen 0,5—1 pCt. Die Pat. fühlte sich während und nach der Behandlung gebessert.

III. Untersuchungen über die Beeinflussung der Leukocyten durch combinierte Anwendung von Digitalis + Natrium salicylicum.

A. Fälle von Klappenfehlern mit leichterer Decompensation.

1. J. K., 47 J., Schreiner. Mitralinsufficienz, Bronchitis diffusa. Bekommt Digitalisinfus, täglich 0,30—0,35 g Herba Digitalis + 2 g Natr. salicyl.

Vor der Behandlung	3400	Leukocyten,	davon	45	pCt.	Neutroph.	und	51	pCt.	Lymphocyt.
Nach 3 Tagen . . .	4100	„	„	33	„	„	„	64	„	„
„ 7 „ . . .	4800	„	„	58	„	„	„	42	„	„
„ 13 „ . . .	5400	„	„	59	„	„	„	33	„	„
„ 17 „ . . .	5500	„	„	59	„	„	„	34	„	„

Die grossen Mononucleären und Uebergangsformen zeigen keine wesentlichen Schwankungen, die Werte der eosinophilen Zellen bewegen sich zwischen 1—2 pCt. Der Pat. fühlte sich während und nach der Behandlung *bedeutend gebessert*.

2. K. Z., 23 J., Verkäuferin. Mitralinsufficienz, Endocarditis, acuter Gelenkrheumatismus. Bekommt Digitalisinfus, täglich 0,35 g Digitalis + 3 g Natr. salicyl.

Vor der Behandlung	5300	Leukocyten,	davon	53	pCt.	Neutroph.	und	43	pCt.	Lymphocyt.
Nach 4 Tagen . . .	4700	„	„	46	„	„	„	48	„	„
„ 7 „ . . .	4800	„	„	44	„	„	„	60	„	„
„ 11 „ . . .	5400	„	„	56	„	„	„	35	„	„
„ 15 „ . . .	4700	„	„	62	„	„	„	32	„	„

Die grossen Mononucleären und Uebergangsformen zeigen keine wesentlichen Schwankungen, die Werte der eosinophilen Zellen bewegen sich zwischen 2—5 pCt. Die Pat. fühlte sich im Anfange der Behandlung *gebessert*, später Status stationär.

B. Fälle mit Herzdilatation (Myocarditis), Bronchitis usw.

3. F. G., 56 J., Schlosser. Myocarditis, diffuses feuchtes Rasseln. Bekommt Digitalisinfus, täglich 0,30—35 g Herba Digitalis + 2,60 g Natr. salicyl.

Vor der Behandlung	4700	Leukocyten,	davon	50	pCt.	Neutroph.	und	32	pCt.	Lymphocyt.
Nach 3 Tagen . . .	4200	„	„	49	„	„	„	37	„	„
„ 7 „ . . .	4300	„	„	53	„	„	„	30	„	„

Die grossen Mononucleären zeigen keine wesentlichen Schwankungen, die Werte der Uebergangsformen bewegen sich zwischen 5—10 pCt., diejenigen der eosinophilen Zellen zwischen 2—7 pCt. Der Pat. fühlte sich während und nach der Behandlung *nicht gebessert*.

4. Frau A. W., 63 J. Bronchitis chronica, Emphysem, Herzdilatation. Bekommt Digitalisinfus, täglich 0,25 g Herba Digitalis + 2 g Natr. salicyl.

Vor der Behandlung	11000	Leukocyten,	davon	69	pCt.	Neutroph.	und	26	pCt.	Lymphocyt.
Nach 4 Tagen . . .	9300	„	„	63	„	„	„	25	„	„
„ 12 „ . . .	7200	„	„	44	„	„	„	50	„	„
„ 18 „ . . .	8500	„	„	47	„	„	„	46	„	„
„ 23 „ . . .	9100	„	„	65	„	„	„	29	„	„

Die grossen Mononucleären und Uebergangsformen zeigen keine wesentlichen Schwankungen, die Werte der eosinophilen Zellen bewegen sich zwischen 0,40—5,0 pCt. Die Pat. fühlte sich während und nach der Behandlung *nur wenig gebessert*.

5. K. K., 69 J., Haushälterin. Myocarditis, Emphysem, Bronchitis diffusa. Bekommt Digitalisinfus, täglich 0,25 g Herba Digitalis + 2,0 g Natr. salicyl.

Vor der Behandlung	8500	Leukocyten,	davon	55	pCt.	Neutroph.	und	40	pCt.	Lymphocyt.
Nach 4 Tagen . . .	6800	„	„	52	„	„	„	41	„	„

Die grossen Mononucleären und Uebergangsformen zeigen keine wesentlichen Schwankungen, die Werte der eosinophilen Zellen bewegen sich zwischen 0,4—1,0 pCt. Die Pat. fühlte sich während und nach der Behandlung *nicht gebessert*.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

a) Gesamtzahl der Leukocyten.

Wenn wir die Schwankungen der Gesamtzahlen der Leukocyten bei den verschiedenen Untersuchungen, die an ein und demselben Individuum angestellt wurden, in ihren procentualen Verhältnissen zu einander berechnen, wie wir es für die normalen Werte getan haben, so erhalten wir folgende Resultate:

Nummer	1. 2. 3. 4. 5. 6.	Bemerkungen
1	92 : 61 : 73 : 100	leichte Zunahme
2	89 : 100 : 72 : 67 : 55	„ Abnahme
3	100 : 89 : 74	„ „
4	62 : 100 : 80 : 91	„ Zunahme
5	100 : 80 : 91	„ Abnahme
6	99 : 85 : 100 : 74 : 66 : 57	„ „
7	98 : 100	keine Aenderung
8	100 : 77 : 96 : 69 : 79	leichte Abnahme
9	100 : 55 : 76	„ „
10	96 : 99 : 100 : 100	keine wesentliche Aenderung
11	100 : 100 : 59 : 54 : 53	Abnahme
12	90 : 90 : 100 : 52 : 65	leichte Abnahme
13	100 : 77	„ „
14	100 : 72 : 87 : 70	„ „

Es geht hieraus hervor, dass bei unseren 14 Fällen nur 2 mal eine leichte Zunahme, 10 mal eine leichte Abnahme und 2 mal keine wesentliche Veränderung der Gesamtzahlen der Leukocyten durch die Digitalis erzeugt wurde. Die Schwankungen sind aber im Vergleiche zu den mitgeteilten physiologischen Schwankungen so gering, dass überhaupt nicht an eine Beeinflussung der Gesamtleukocytenzahl durch Digitalis gedacht werden kann.

b) Neutrophile Leukocyten (Digitalis allein).

Ich stelle hier die absoluten Zahlen der neutrophilen Leukocyten zusammen, wie sie sich aus den oben mitgeteilten Untersuchungsprotokollen berechnen lassen:

Nummer	Vor der Behandlung	Während der Behandlung	Am Ende	Bemerkungen	
1	4374	3186; 4096	5192	leichte Zunahme	nach 4 g Digitalis
2	4864	4248; 3328; 2352	2200	„ Abnahme	„ 4 g „
3	5307	2618	2432	„ „	„ 2 g „
4	3795	6600	4905	„ Zunahme	„ 2 g „
5	2430	2124	2132	keine Schwankungen	„ 2 g „
6	3520	2695; 3380; 2544; 2322	1924	leichte Abnahme	„ 5 g „
7	3744	— — —	3710	keine Schwankungen	„ 1 g „
8	4452	2210; 4880; 3762	4356	„ „	„ 4 g „
9	5400	2200	4080	leichte Abnahme	„ 2 g „
10	1314	2139; 3572	3400	„ Zunahme	„ 3 g „
11	7638	5488; 3876; 1922	3600	bedeutende Abnahme	„ 4 g „
12	9711	8236; 9360; 4624	6205	„ „	„ 4 g „
13	3726	— — —	2700	leichte Abnahme	„ 1 g „
14	7500	5112; 5568	4200	„ „	„ 3 g „



Aus dieser Zusammenstellung ergibt sich:

in 3 Fällen . . . leichte Zunahme,
„ 6 „ . . . „ Abnahme,
„ 2 „ . . . bedeutende Abnahme,
„ 3 „ . . . keine Schwankungen.

Sowohl die leichte Zunahme als die leichte Abnahme fallen noch in die Grenzen der schon oben angegebenen Schwankungen der normalen Werte. In 2 von 14 Fällen erfolgte eine bedeutende Abnahme.

c) Lymphocyten (Digitalis allein).

Analoge Zusammenstellung der absoluten Zahlen der Lymphocyten, wie sie soeben für die Neutrophilen gegeben wurde.

Nummer	Vor der Behandlung	Während der Behandlung	Am Ende	Bemerkungen
1	2916	1998; 1792	2640	keine Schwankungen nach 4 g Digitalis
2	1280	2376; 1456; 2208	1560	„ „ „ 4 g „
3	2610	4832	3072	„ „ „ 2 g „
4	1650	1848	1265	„ „ „ 2 g „
5	1800	1332	1763	„ „ „ 2 g „
6	2176	2145; 2470; 1632; 1333	1184	leichte Abnahme „ 5 g „
7	988	— — —	1113	keine Schwankungen „ 1 g „
8	3192	4030; 2880; 1710	1914	leichte Abnahme „ 4 g „
9	2270	2000	1360	„ „ „ 2 g „
10	4964	3519; 2432	2400	bedeutende Abnahme „ 3 g „
11	2736	3920; 2312; 805	1740	leichte Abnahme „ 4 g „
12	1638	2204; 2470; 1632	1360	keine Schwankungen „ 4 g „
13	2691	— — —	1900	leichte Abnahme „ 1 g „
14	2200	1224; 2088	2170	keine Schwankungen „ 3 g „

Daraus ergibt sich:

in 8 Fällen . . . keine Schwankungen,
„ 5 „ . . . leichte Abnahme,
„ 1 Falle . . . bedeutende Abnahme.

Die leichten Schwankungen nach oben und nach unten übertreffen auch hier die bei normalen Werten angegebenen Schwankungen nicht.

Zusammenfassung der Resultate über Digitalis + Natrium salicylicum.

a) Gesamtzahl der Leukocyten.

Die Schwankungen der Gesamtzahlen während der Behandlung mit Digitalis + Salicyl erreichen die Werte der physiologischen Schwankungen kaum, so dass eine Beeinflussung der Gesamtleukocytenzahl durch die Medicamente nicht festgestellt werden konnte.

b) Neutrophile Leukocyten (Digitalis + Natr. salicyl.).

Ich stelle hier die absoluten Zahlen der neutrophilen Leukocyten, zusammen, wie sie sich aus den oben mitgeteilten Untersuchungsprotokollen ergeben.



Nummer	Vor der Behandlung	Während der Behandlung	Am Ende	Bemerkungen
1	1530	1353; 2784; 3186	3245	leichte Zunahme nach 4 g Dig. + 24 g Natr. sal.
2	2890	2162; 2112; 3024	2914	keine Schwank. „ 6 g „ + 48 g „ „
3	2350	2058	2279	„ „ „ 2 g „ + 16 g „ „
4	7590	5859; 3168; 3995	5915	leichte Abnahme „ 4 g „ + 32 g „ „
5	4675	— — —	3536	„ „ „ 1 g „ + 8 g „ „

Daraus ergibt sich:

in 1 Falle . . . leichte Zunahme,
„ 2 Fällen . . . leichte Abnahme,
„ 2 „ . . . keine Schwankungen.

Die Schwankungen nach oben wie nach unten überschreiten die Grenzen der schon normal vorkommenden Schwankungen nicht.

c) Lymphocyten (Digitalis + Natr. salicyl.).

Analoge Zusammenstellung der absoluten Zahlen der Lymphocyten, wie sie soeben für die Neutrophilen gegeben wurde.

Nummer	Vor der Behandlung	Während der Behandlung	Am Ende	Bemerkungen
1	1734	2624; 2016; 1782	1870	keine Schwank. nach 4 g Dig. + 24 g Natr. sal.
2	2279	2256; 2880; 1890	1504	leichte Abnahme „ 6 g „ + 48 g „ „
3	1504	1504	1290	keine Schwank. „ 2 g „ + 16 g „ „
4	2860	2325; 3600; 3910	2639	„ „ „ 4 g „ + 32 g „ „
5	3400	— — —	2788	leichte Abnahme „ 1 g „ + 8 g „ „

Aus dieser Zusammenstellung ergibt sich:

in 3 Fällen keine Schwankungen,
„ 2 „ leichte Abnahme, die noch in die Grenzen der normalen Schwankungen fällt.

Schlussfolgerungen.

1. Entgegen der in der Literatur angegebenen leukocytoseerregenden Wirkung von Digitalis und Salicyl konnte klinisch weder eine derartige Wirkung der Digitalis allein, noch der Combination von Digitalis + Natrium salicylicum festgestellt werden.

2. In einer Anzahl von Beobachtungen sinkt sogar die Gesamtleukocytenzahl während der Behandlung. Es sind das meistens solche Fälle, bei denen zu Anfang der Behandlung eine Leukocytose bestand, welche alsdann im Verlaufe der Beobachtung entsprechend der subjectiven und objectiven Besserung des Zustandes des Patienten zur Norm zurück-

kehrte. Eine weitere Steigerung der Leukocytose durch die geprüften Medicamente während des Krankheitsverlaufes konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

3. Wenn überhaupt eine Beeinflussung der Leukocyten durch die angeführten Substanzen (Digitalis, Natrium salicylicum) besteht, so kann dies nicht eine Vermehrung der absoluten Werte, sowohl der Gesamtzahl als auch der einzelnen Leukocytenarten (speciell Neutrophile) sein.

Am Schlusse meiner Arbeit sei es mir erlaubt, meinem verehrten Lehrer Herrn Privatdocent Dr. Fritz Seiler für die lehrreiche Anleitung meinen innigsten Dank auszusprechen.



VI.

Aus der III. medicinischen Klinik der Universität in Wien
(Vorstand: Prof. Dr. F. Chvostek).

Beiträge zur Pathologie des Oedems.

1. Mitteilung.

Von

Dr. **L. Hess** und Dr. **H. Müller.**

Einleitung.

Die Bedingungen, von denen die Abscheidung und Resorption der Gewebsflüssigkeit im weitesten Sinne des Wortes bestimmt wird, sind in vielen Punkten so dunkel und ihre Bedeutung für Pathologie und Klinik so gross, dass der Versuch, den in Rede stehenden Fragenkomplex neuerdings einer Analyse zu unterziehen, von vornherein nicht unberechtigt erscheinen dürfte. Seit den grundlegenden Untersuchungen, die sich an die glänzenden Namen von Cohnheim, Stricker, C. Ludwig, Heidenhain und Starling knüpfen, haben nicht allein die Hilfsdisciplinen der klinischen Medicin einen grossen Aufschwung genommen; auch klinische Forschungen haben unser Tatsachengebiet vielfach bereichert. Waren Stauung, Entzündung und Hydrämie — mit oder ohne Alteration der Capillarwand je nach Ansicht der Autoren — für die älteren Pathologen die allgemeinsten Bedingungen für die Entstehung von Oedemen und Hydropsien, wurde somit der physiologischen und pathologischen „Transsudation" der Gefässe, beziehungsweise deren Inhalt die ausschlaggebende Rolle zuerkannt, so lassen die Errungenschaften der modernen physikalischen Chemie in den Zustandsänderungen der Gewebscolloide, die unter den verschiedensten Umständen (z. B. Aenderungen der Acidität) Platz greifen, Momente erkennen, die den Flüssigkeitsverkehr vielleicht in nicht minder hohem Grade bestimmen. Die Bedeutung dieser Erkenntnisse für die Klinik (der Epilepsie, Katatonie, des Pseudotumor cerebri usw.) haben Reichardts[1]) Untersuchungen über Hirnmaterie und Hirnschwellung in ein klares Licht gerückt[2]). Wenn Martin Fischers[3]) geistvoller Versuch, die ganze Oedemfrage von einem ähnlichen Gesichtspunkte aus schematisch zu lösen, als gescheitert angesehen werden muss, da er den einfachsten anatomischen Tatsachen nicht gerecht wird, so weisen doch seine und Reichardts Untersuchungen einen neuen Weg, der gangbar und hoffnungsvoll erscheint.

1) Reichardt, M., Ueber die Untersuchung des Gehirns mit Hilfe der Wage. Jena 1906. — Ueber die Hirnmaterie. Monatsschr. f. Psychiat. 1908. Bd. 24. S. 285.

2) Vgl. hierzu Pötzl, O., Zur Frage der Hirnschwellung. Jahrbücher f. Psych. u. Neurol. 1910. Bd. 31. S. 244.

3) Fischer, M., Das Oedem. Autorisierte deutsche Ausgabe von K. Schorr und Wo. Ostwald. Dresden 1912.



Den Fortschritten der physikalischen Chemie reihen sich in jüngster Zeit Erfolge auf experimentell-pathologischem und pharmakologischem Gebiete an, die einerseits die Möglichkeit der Erzeugung und medicamentösen Beeinflussung von Hydropsien erweitert haben, anderseits ein Verständnis jener für den Hydrops und die Haemorrhagia per diapedesin postulierten Capillarwandalterationen anbahnen dürften.

Die Erkenntnis des Einflusses ferner, der gewissen photodynamischen Stoffe bei der Genese von Oedemen [W. Hausmann[1])] und anderen Transsudationen[2]) zukommt, stellt ein principiell neues Moment in der Oedempathologie dar, das nicht bloss theoretisch, sondern auch klinisch Berücksichtigung verdient.

Den exogenen Krankheitsursachen, in deren Erforschung und Bekämpfung die bakteriologische Aera so schöne Erfolge zeitigte, werden in neuerer Zeit von klinischer Seite endogene Momente gegenüber gestellt. Betreffen diese zunächst Anlage und Struktur der verschiedenen Gewebselemente (Gefässe, Keimdrüsen, Schilddrüse), so ist es klar, dass auch der je nach Anlage differente Chemismus des Körpers, die fermentativen Vorgänge in den Zellen und Gewebsflüssigkeiten, deren Gesamtheit als intermediärer Stoffwechsel bezeichnet wird, den Ablauf aller Lebensvorgänge, auch der „krankhaften" modificieren muss. Gewisse auf dem Gebiete des intermediären Eiweissstoffwechsels bekannt gewordene „Parektropien" und deren Beziehungen zur intestinalen Autointoxikation bieten die Handhabe für das Studium jener eigenartigen Haut- und Schleimhautödeme und -blutungen, wie sie im Gefolge intestinaler und nervöser Störungen zuweilen beobachtet werden.

Gegenstand dieser und der folgenden Abhandlungen sind klinische und experimentelle Studien über Hydropsien und Capillarblutungen im Bereiche des grossen Kreislaufs. Die Pathologie des Lungenkreislaufs und des Lungenödems werden einer getrennten Erörterung unterzogen werden.

I. Toxische Hydropsien und Oedeme.

A. Hydropsien durch aromatische Diamine.

I. Versuche mit Toluylendiamin.

Subcutane Einverleibung von Toluylendiamin ergab bei Versuchstieren[3]) eindeutige, für das Studium experimenteller Oedeme interessante Resultate. Wir wollen mit der Besprechung dieser beginnen.

Wir verwendeten frisch bereitete, 10proc. wässerige Lösungen. Dieselben müssen erhitzt und warm injiciert werden, da die Substanz beim Erkalten leicht ausfällt. Unsere Versuchstiere waren weisse Ratten, Kaninchen und Hunde. An Meerschweinchen konnten wir mit Toluylendiamin weder Anämie noch Hydrops erzeugen. Die Dosis betrug für

1) Hausmann, W., Biochem. Zeitschr. 1910. Bd. 14. S. 275. — Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 44.

2) z. B. bei Hydroa aestivalis (Linser, Verhandl. d. deutschen Congr. f. Dermatologie. Bern 1906; Ehrmann, Archiv f. Dermat. 1905 u. 1909; Perutz, Wiener klin. Wochenschr. 1910. Nr. 4).

3) Wiener klin. Wochenschr. 1914. Nr. 6 u. 11.



Ratten im Durchschnitt 0,05 g pro Tier, für Kaninchen 0,4 g, für Hunde 0,35 g pro Kilo Körpergewicht (bei Meerschweinchen ergaben Dosen von 0,2 bis 1,7 g pro Kilo ein negatives Resultat). In den angeführten Dosen verläuft die Vergiftung peracut, indem sie bei der Ratte im Laufe von 6 bis 12 Stunden, beim Kaninchen innerhalb 12 bis 36 Stunden, beim Hund etwa in der gleichen Zeit, manchmal aber erst nach Reinjection der Anfangsdosis an dem der ersten Einspritzung folgenden Tage zum Tode führt.

Die Tiere werden einige Stunden nach der Injection apathisch, die Atemfrequenz steigt an, während ziemlich constant die Herzaction sich deutlich verlangsamt. Dieser Zustand, der bei kleinen Tieren oft schon $1^1/_2$ Stunden nach der Injection eintritt, hält in der Regel 2—4 Stunden an, bis sich unter zunehmender Schwäche und Somnolenz der Tod einstellt. Zuweilen kommt es zu allgemeinen Krämpfen und Jactationen und zu Unregelmässigkeiten der Atmung. Beim Hund konnten wir wiederholt unmittelbar vor dem Tod Opisthotonus feststellen. Im Gegensatz zu dem bekannten chronischen Vergiftungsbild (Stadelmann, Schmiedeberg, Joannovics und Pick u. a.) finden sich bei der Autopsie der acut vergifteten Tiere weder Icterus, noch Pleiocholie, noch Milzschwellung, dagegen constant Transsudate, und zwar Hydrothorax bei der Ratte, Ascites, Hydrothorax und Hirnödem beim Kaninchen, Ascites, Hydrothorax, Hydropericard und Hirnödem beim Hund. Zuweilen, jedoch nicht regelmässig, liess sich bei der Ratte Oedem der Gesichtshaut constatieren. Mikroskopisch erweisen sich alle Organe als normal bis auf geringfügige Parenchymdegeneration in Niere und Leber und die durch den Hydrothorax bedingten Veränderungen in den Lungen: dieselben sind in der Regel hochgradig atelektatisch, zuweilen lässt sich schon mit freiem Auge seröse Durchtränkung des Lungengewebes von der Art des entzündlichen Lungenödems feststellen. Histologisch sind einzelne Alveolen mit seröser Flüssigkeit erfüllt, die Adventitia der Arterien durch Flüssigkeit auseinander gedrängt, in der sich spärliche polynucleäre Leukocyten vorfinden. Auf die Beschaffenheit der Transsudate gehen wir später des Näheren ein.

Die soeben skizzierten Befunde konnten wir an Hunden (8), Kaninchen (10), Ratten (22) erheben. Die Constitutionsformel des verwendeten Präparates ist:

CH_3 (1), NH_2 (2), NH_2 (4) [Benzolring, Positionen 1–6]

Als Beleg führen wir aus unseren Versuchsprotokollen folgende Beispiele an:

Ratte A 56, schwarz-weiss, 140 g schwer, erhält am 27. 11. 10 Uhr vormittags 0,5 ccm der 10proc. Lösung subcutan. Um die Mittagsstunde liegt das Tier somnolent im Käfig. Die Atmung scheint stark beschleunigt. Dieser Zustand hält den ganzen Nachmittag an. Um 5 Uhr nachmittags Zuckungen in den Extremitäten. Irreguläre Atmung. Auffallende Verlangsamung des Herzschlages. 11 Uhr nachts



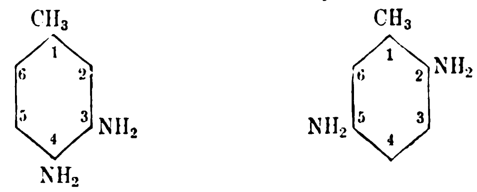
wird das Tier in Aethornarkose getötet. Bei der Obduktion reichlich Flüssigkeit im Thorax, ca. 3,5 ccm (d. i. ungefähr 2,5 pCt. des Körpergewichtes), starke Durchfeuchtung der Abdominalorgane, Milz hellrot, nicht vergrössert (0,55 g schwer, kleines Durchschnittsgewicht). Kein Gesichtsödem.

Kaninchen A 182, weiss, 380 g schwer, erhielt am 2. 4. 7 Uhr abends 1 ccm der 10proc. Toluylendiaminlösung. Am 3. 4. morgens werden allgemeine Krämpfe und Jactationen beobachtet. Die Atmung unregelmässig, lange Atempausen. Während derselben die Reflexe erloschen, während auf der Höhe der sehr energischen Inspirationen durch Kneifen noch Reflexe auslösbar sind. Die Pupillen weit, auf Licht kaum reagierend. Die Hornhaut schlaff. Um 12 Uhr mittags wird das Tier getötet. Bei der Obduction die parietalen Abdominalgefässe weit, injiciert. Im Abdomen etwa 5 ccm seröser, gelblich gefärbter Flüssigkeit. In der Pleurahöhle rechts ziemlich reichlicher, seröser, ein wenig blutig tingierter (artefiziell?) Erguss. Die Milz klein, die übrigen Organe, mit freiem Auge betrachtet, annähernd normal, ebenso mikroskopisch, bis auf trübe Schwellung in Herz und Nieren.

Hund A 234, 6300 g schwer, erhält am 2. 5. 11 Uhr vormittags 1,3 g und um 4 Uhr nachmittags 1,0 g Toluylendiamin subcutan, kurze Zeit darauf heftige Krämpfe, die nach $^1/_2$ Stunde einer bis zum Abend anhaltenden Dyspnoë Platz machen. Um 7 Uhr 30 Min. abends tritt der Tod ein unter den Erscheinungen von Lungenödem. Die Obduction ergibt in beiden Pleurahöhlen ca. 40 ccm alkalisch reagierende, hellgelbe Flüssigkeit. Abdomen, Pericard frei von Fluidum; dagegen besteht Hydrocephalus externus. Kein Icterus, Milz klein, die inneren Organe normal.

Da nach der Theorie fünf isomere Körper der gleichen Zusammensetzung denkbar sind, war es notwendig zu untersuchen, ob die geschilderte Wirkung bloss der Meta-Verbindung 1 : 2 : 4 zukommt oder auch den Isomeren. Es standen uns zur Verfügung:

Toluylendiamin 1:3:4 und Toluylendiamin 1:2:5



Dosierung und Application waren die gleichen wie in den obigen Versuchen. Die Experimente fielen sämtlich negativ aus, in keinem Falle kamen Hydropsien zur Beobachtung.

Wir führen kurz folgende Beispiele an:

Versuche mit Toluylendiamin 1 : 3 : 4 (10 Versuche).

Ratte A 187 erhält am 18. 4. mittags 0,5 g Toluylendiamin 1 : 3 : 4 subcutan. Am 19. 4. mittags wird das sterbende, seit Stunden tief apathische Tier getötet. Kein Hydrothorax, kein Gesichtsödem.

Kaninchen A 230, 775 g Gewicht, erhält am 28. 4. 0,3 und, da es sich wohl befindet, am 29. 0,5, am 30. 1,0 g Toluylendiamin 1:3:4. Am 1. 5. tot. Leber hochgradig verfettet, Milz klein, kein Icterus, kein Ascites, im Thorax einige Tropfen Transsudat.



Versuche mit Toluylendiamin 1 : 2 : 5 (10 Versuche).

Kaninchen A 262 erhält am 24. 5. 0,1 g Toluylendiamin 1 : 2 : 5. Gewicht des Tieres 900 g. Am nächsten Tage tot. In der Bauchhöhle Spuren von Flüssigkeit.

Kaninchen A 261, ebenfalls 900 g schwer, erhält am gleichen Tage 0,2 g des Giftes. Tod nach 3 Stunden. Bei der Autopsie nirgends freie Flüssigkeit.

Ratte A 256, 100 g schwer, erhält 0,08, **Ratte A 257,** 80 g schwer, 0,05 g des Giftes. Beide Tiere tot nach 3 Stunden. Kein Hydrops.

Wir kommen somit zu dem Schlusse:

m-Toluylendiamin in geeigneter Dosis subcutan injiciert erzeugt bei Tieren (Hund, Kaninchen, Ratte, Maus) hydropische Ergüsse in den Körperhöhlen.

Die Frage, die sich aus diesen Feststellungen unmittelbar ergibt, ist die folgende:

a) Kommt die Fähigkeit, Hydrops zu producieren, auch anderen Diaminen der aromatischen Reihe zu?
b) Ist der in Rede stehende Effect auch mit aliphatischen Diaminen zu erzielen?

2. Versuche mit Phenylendiamin.

Die Injectionen erfolgten subcutan an Ratten und Kaninchen in warmer wässeriger 5proc. Lösung. (Die Lösungen wurden immer frisch bereitet.) Die Dosis betrug im Durchschnitt 0,03—0,05 bei der Ratte, ohne Rücksicht auf die Grösse des Tieres, 0,4 pro Kilogramm Körpergewicht beim Kaninchen.

Als Beispiel führen wir an:

Ratte A 183, 65 g schwer, erhält am 4. 4., 1 Uhr nachm., 0,03 g m-Phenylendiamin subcutan in die Haut des Rückens. Um 3 Uhr nachmittags bereits deutlich erkennbares Gesichtsödem. Um 7 Uhr Tod. Bei der Autopsie im Abdomen Spuren, in der Pleurahöhle mehrere Kubikcentimeter seröse Flüssigkeit.

Kaninchen A 224, 1000 g schwer, erhält am 26. 4. 1 Uhr nachmittags 0,4 g m-Phenylendiamin (in 10 ccm etwas angewärmten Wassers gelöst). Das Tier ist wenige Stunden später tief apathisch, wird am 27. 4. morgens tot vorgefunden.

Peritoneal- und Pleurahöhle sind bei der Autopsie frei von Flüssigkeiten. Im Pericard etwa 3 ccm klares, langsam gerinnendes Fluidum. Ausgesprochener Hydrocephalus externus (fast 1 ccm Flüssigkeit in der Schädelhöhle).

Kaninchen A 233, 900 g schwer. Injection von 0,4 g m-Phenylendiamin (wie oben) am 2. 5. Am 3. 5. tot. Im Abdomen und Pericard Spuren freier Flüssigkeit, im Thorax reichlich 20 ccm alkalisches Fluidum. Der Harn in der Blase dunkel, braunschwarz, eiweissfrei.

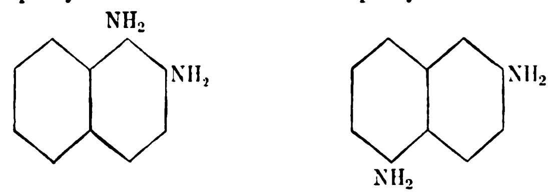
Ortho- und para-Phenylendiamin dagegen vermochten ebenso wie die homologen Derivate des Toluol keinen Hydrops zu producieren. Es erübrigt sich, die negativen Versuche anzuführen.



3. Versuche mit Naphthylendiamin[1]).

Es standen uns aus der grossen Zahl möglicher Isomerer bloss zur Verfügung

Naphthylendiamin 1 : 2 und Naphthylendiamin 1 : 5



Ratte A 241, 60 g schwer, erhält am 8. 5. 2 Uhr 0,01 g Naphthylendiamin 1:2 subcutan in 4 ccm heissen Wassers gelöst. 9. 5. tot. Kein Hydrops.

Ratte A 242, 60 g schwer, erhält am 13. 5. 5 ccm einer heissgesättigten wässrigen Naphthylendiamin 1 : 5-Lösung. 9. 5. 10 ccm. Tier überlebt. Obduktion: Kein Hydrops.

4. Versuche mit aliphatischen Diaminen.

Als solche verwendeten wir:

Aethylendiamin,
Propylendiamin,
Butylendiamin (Tetramethylendiamin, Putrescin),
Pentamethylendiamin [Cadaverin[2])].

Mit keiner der genannten Substanzen liess sich Hydrops hervorrufen[3]).

Ratte A 214, 60 g schwer. 22. 4. mittags Injection von 0,05 ccm Aethylendiamin (mit Wasser verdünnt). Nach 5 Stunden tot. Kein Ascites, kein Hydrothorax.

Ratte A 232, 70 g schwer, erhält am 30. 4. 0,03 ccm Aethylendiamin (in 1 ccm Wasser). Am folgenden Tage tot aufgefunden. Ohne Hydropsien.

Ratte A 207, 55 g schwer, erhält am 25. 4. 0,05 ccm, am 26. 4. 0,1 ccm, am 27. 4. 0,3 ccm Propylendiamin (mit Wasser verdünnt) subcutan. Am 27. abends tot. Kein Ascites, kein Hydrothorax.

Ratte A 227, 40 g schwer, erhält am 27.4. 0,05 ccm Pentametylendiamin (ebenfalls mit Wasser verdünnt) subcutan. Nach 5 Stunden tot. Keine Ergüsse.

Ratte A 254, 60 g schwer, erhält am 14.5. 10 Uhr vormittags 0,06 ccm Butylendiamin in 1 ccm Wasser gelöst. Am 15. 5. früh tot. Ohne Hydrops.

Kaninchen 259, 400 g schwer, erhält am 23. 5. mittags 0,4 ccm Butylendiamin. In der Nacht tot. Kein Hydrops.

Somit folgern wir aus den citierten Versuchen:

Die aromatischen Meta-Diamine Toluylen- und Phenylendiamin führen bei Tieren nach subcutaner Injection zu Hydrops.

Die im Anschluss an unsere Injectionen auftretenden Ergüsse lassen sich etwa in der folgenden Weise charakterisieren:

1) Bezüglich des Verhaltens des Naphthalin-Kernes im Tierkörper s. Friedemann und Türk, Biochem. Zeitschr. 1913. Bd. 55. S. 463.

2) Von Interesse wegen seiner Verwandtschaft mit Fausts Sepsin.

3) Nach S. Fraenkel, Arzneimittelsynthese, 3. Aufl., 1912, S. 84, sind die aliphatischen Diamine physiologisch gänzlich unwirksam.



In den serösen Körperhöhlen und im Subduralraum der Tiere finden sich wasserklare, hellgelb gefärbte Fluida, die bald nach der Entnahme aus dem Tierkörper, auch dann, wenn keine Blutbeimengung erfolgt ist, zu festen Gallerten erstarren.

Ihre Menge schwankt zwischen 1 bis 3 pCt. des Körpergewichtes. Was ihre Localisation betrifft, so ist bei den Ratten die Pleurahöhle die Prädilectionsstelle für den Hydrops, während bei Hunden und Kaninchen auch die anderen Hohlräume des Körpers von Ergüssen betroffen werden.

Die Reaction ist gegen Lackmus alkalisch, gegen Phenolphthalein neutral.

Das specifische Gewicht (pyknometrisch bestimmt) beträgt:

	Transsudat	Blut	Serum
bei der Ratte	1025	1058	1032
Kaninchen (239)	1024	1058	1033
Hund (225)	1027	—	—
Hund (234)	1025	1081	1046

Der Eiweissgehalt nach Esbach betrug 20—25 pM.[1]) bei Hunden und Kaninchen. Zucker liess sich mit Fehlings und Nylanders Reagens nicht nachweisen.

NaCl betrug im Blute vor dem Versuch 0,295 pCt., nach dem Versuch 0,335 pCt., im Transsudat 0,570 pCt.

Wir gingen bei der NaCl-Bestimmung in der Weise vor, dass wir nach dem Vorgang von Oppler[2]) das Eiweiss des (mit Ammonoxalat versetzten) Blutes bzw. des Transsudates mit Metaphosporsäure ausfällten und in dem Filtrat die Chloride gravimetrisch bestimmten. Verluste von Cl-Ionen durch Absorption an Eiweiss finden hierbei in nachweisbarer Menge nicht statt.

Die jeweils angewendeten Diamine konnten in der Hydropsflüssigkeit jedesmal nachgewiesen werden, und zwar entweder durch Diazotierung und nachträgliche Kuppelung mit Resorcin [Abelin[3])] oder durch directe Kuppelung mit Paranitrodiazobenzolsulfat (Azophorrot P. N. Höchst) bei schwach essigsaurer Reaction [schöne Rotfärbung[4])].

Der Harn der Tiere war frei von Eiweiss und Zucker. Die Harnsecretion war ungestört. Mikroskopisch fanden sich in den Transsudaten ganz vereinzelte zellige Elemente.

Es galt nun, über die Genese unserer Hydropsien Klarheit zu gewinnen.

Da Herz und Nieren — makrospisch und histologisch — frei von schwereren Veränderungen waren und keine wesentliche Beeinträchtigung ihrer Function erkennen liessen, da ferner Entzündungserscheinungen an den serösen Membranen fehlten, der Gehalt der Transsudate an Zellen ungemein gering, ihr specifisches Gewicht relativ niedrig war, kann die

1) Ausnahmsweise bis 60 pM.

2) Oppler, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1910. Bd. 70. S. 198.

3) Abelin, Deutsche med. Wochenschr. 1911. S. 1771, und 1912. S. 81.

4) Von Feri (Wiener klin. Wochenschr. 1912. Nr. 1) zum erstenmal zur Anstellung der sogen. Diazo-Reaction im Harn angewendet.



cardiale, renale und entzündliche Genese mit grosser Wahrscheinlichkeit abgelehnt werden.

Für die Erklärung kommt somit, wenn wir den Anschauungen folgen, die über die Genese der Hydropsien beim Menschen in der Literatur niedergelegt sind, nur noch in Betracht:

1. eine Blutveränderung mit erhöhter Filtrationsfähigkeit (Hydrämie);
2. eine Membranveränderung der Capillaren bzw. des Endothelüberzuges der Serosen mit vermehrter Durchlässigkeit;
3. eine Combination beider Bedingungen;
4. eine erhöhte secretorische Tätigkeit der Capillaren (lymphagoge Giftwirkung, R. Heidenhain);
5. Aenderungen in dem Wasserbindevermögen der Gewebe (Lazarus, Barlow, Landerer, Gross und Reichel).

Anstatt in theoretische Erörterungen einzutreten, wollen wir einstweilen die beobachteten Tatsachen sprechen lassen.

Die Untersuchung des Blutes ergab bei den Versuchstieren nachstehende Resultate:

Ratte A 56. Vor der Toluylendiamin-Injection, die am 27. 11. 10 Uhr vormittags erfolgt, Zahl der Erythrocyten 6000000, 5 Uhr nachmittags: 9960000, 8 Uhr abends: 9940000. Im gefärbten Blutpräparat zur Zeit der Hyperglobulie keine kernhaltigen roten Zellen noch sonstige Zeichen gesteigerter Knochenmarkstätigkeit. (Gezählt und gefärbt wurde Blut aus der Schwanzvene.)

Ratte A 204. Vor der Injection 8000000 Erythrocyten. Nach der Injection von 0,05 g Toluylendiamin 1:2:4 13600000 Erythrocyten. Reichlich Hydrothorax post mortem.

Ratte A 202. Vor der Injection 9200000 Erythrocyten. Nach Injection der gleichen Giftdosis 13120000 Erythrocyten. Reichlich Hydrothorax.

Ratte A 53. Vor der Injection 8800000 Erythrocyten. 7 Stunden nach der Injection (bei eben noch schlagendem Herzen getötet) 12120000 Erythrocyten.

Kaninchen A 239. Vor der Injection 4700000 Erythrocyten, nachher 5600000.

Hund A 234. Vor der Injection 6200000 Erythrocyten, nach derselben (unmittelbar vor dem Tode) 8200000 Erythrocyten [1]).

Bezüglich des specifischen Gewichts konnten wir ermitteln:

		Blut	Serum		Blut	Serum
Kaninchen 239 . . .	vorher:	1045	1028	nachher	1058	1033
Hund 224	„	1056	1040	„	1081	1046

Das Blutkörperchenvolumen, mittelst Hämatokrit [2]) bestimmt, betrug in je einem Falle beim

Kaninchen A 239	vorher	35	nachher	43
Hund A 234	„	46	„	55

Die Zahlenverhältnisse der roten Zellen und des specifischen Gewichtes des Blutes und des Serums, ferner die Blutkörperchenvolumina sprechen gleichsinnig gegen die Annahme einer

1) Bei Versuchen, die länger als 24 Stunden dauern, unterbleibt die Hyperglobulie, da oft schon am 2. Tage Blutzerfall und Icterus eintritt.

2) Methode nach Hedin.



Hydrämie, sie machen im Gegenteil eine Bluteindickung im hydropischen Stadium wahrscheinlich.

Vergleichen wir damit das Verhalten des Blutes bei einer anderen mit (renalem) Hydrops verbundenen Intoxication, bei der Uranintoxication.

Kaninchen A 216, 1300 g schwer, erhält am 22., 23., 24. 4. 1913 je 0,005 g Uranylnitrat subcutan.

Vor der Injection	4160000	
Am 23. 4.	4000000	im Harn Eiweiss +
Am 24. 4.	4200000	im Harn Eiweiss ++
Am 25. 4.	2680000	Tier anurisch, nachmittags tot.

Bei der Autopsie schwere Urannephrose. Im Abdomen etwa 15 ccm klare, raschgerinnende, eiweissreiche Flüssigkeit. Im Thorax etwa 10 ccm Fluidum von der gleichen Beschaffenheit. Esbach 20 pM. Im Pericard etwa 1 ccm. An der Schädelbasis kein Erguss. Gehirn nicht besonders feucht.

Analog war der Versuch mit **Kaninchen A 215,** 1400 g schwer, das am 23., 24., 25., 26., 27. 4. je 0,005 g Uranylnitrat subcutan erhielt.

Hier ergaben die Blutzählungen:

Vor der Injection . . .	4500000	Am 26. 4.	3800000
Am 24. 4.	4600000	Am 27. 4.	4200000
Am 25. 4.	2000000	Am 28. 4.	3440000

Bei der Obduction in der Bauchhöhle 40 ccm schwach alkalisch reagierende, relativ langsam gerinnende Flüssigkeit. Im Thorax etwa 7, im Pericard 0,5 ccm. Im Gehirn keine Flüssigkeitsansammlung. Das Tier hatte bis zum 28. Harn gelassen, trotzdem bestand deutliche Hydrämie, was sich sowohl aus der Abnahme der Erythrocytenzahl, als auch aus dem niedrigeren specifischen Gewicht des Blutes 1032 (gegenüber 1046 der Norm) ergibt. Interessanterweise betrug das specifische Gewicht des Serums 1018, das des Ascites 1017, das der Pleuraflüssigkeit ebenfalls 1017.

Also in beiden Fällen — ebenso in zwei weiteren Controllen, von deren Wiedergabe wir absehen — Hydrämie im Gegensatz zu der Bluteindickung bei der Diaminvergiftung. Ob die Schwankungen der Erythrocytenzahlen, wie sie der 2. Versuch zeigt, mit Aenderungen in der Verteilung der Flüssigkeit zwischen Blut und Körperhöhlen zusammenhängen, müssen wir unentschieden lassen.

Diese Tatsachen scheinen uns deshalb von Interesse, weil sie vielleicht zur Klarlegung der verwickelten Bedingungen verwertbar sind, die dem renalen Oedem des Menschen zugrunde liegen. Mag auch beim nierenkranken Menschen Hydrämie bestehen — wie auch wir uns in zahlreichen Fällen überzeugen konnten —, so geht sie doch, wie Senator mit Recht hervorhebt, dem Eintreten der Wassersucht nicht voraus, was notwendig wäre, wenn sie als die Ursache dieser gelten solle. „Und wenn auch zugegeben werden kann, dass sie in chronischen Fällen vielleicht schon vor der Wassersucht vorhanden ist“ — Präödem der französischen Autoren (Widal, Benard und Vaucher) —, „so gilt dies für die meisten acuten Fälle (z. B. der Scharlachwassersucht) gewiss nicht, zumal sich die Wassersucht sehr oft gleichzeitig mit der Albuminurie oder wenig später als diese einstellt, zu einer Zeit, wo ein nennenswerter Verlust von Eiweiss (im Sinne von R. Bright) noch gar nicht statt-



gefunden hat“[1]). Zu wiederholten Malen hatten wir Gelegenheit, das Bestehen, ja manchmal sogar die Zunahme von Oedemen zu beobachten trotz ausgiebiger Diurese, so dass also auch die Annahme einer hydrämischen Plethora als allgemeine Bedingung für Hydropsien wenig berechtigt sein dürfte[2]). Die experimentelle Feststellung hydropischer Ergüsse ohne Störung der Nierenfunction bei eingedicktem Blut scheint uns daher vom allgemein pathologischen Standpunkt als Beitrag zu einer künftigen Oedemtheorie nicht ohne Belang.

II.

Es erhebt sich nunmehr die Frage nach der Natur der Membranläsion, die unseren experimentellen Hydropsien zugrunde liegen könnte.

Die Vermehrung der Erythrocyten und die Zunahme des specifischen Gewichtes des Blutes sowie des Erythrocytenvolumens lassen eine erhöhte Durchlässigkeit der Capillarwand für Flüssigkeit vermuten. Den directen Beweis hierfür suchten wir durch die Beobachtung von Tieren zu erbringen, bei denen wir hydrämische Plethora künstlich erzeugten.

Kaninchen, die durch eine Trachealcanüle atmeten[3]), infundierten wir in der Art der Magnusschen Versuche[4]) in die Vena jugularis grössere Quanten 0,9proc. Kochsalzlösung. Die Temperatur der Flüssigkeit betrug 41—45° C. Ihre Einlaufsgeschwindigkeit war derart reguliert, dass pro Minute ungefähr 5—6 ccm einflossen. Um den Einfluss der Narcotica auf die Gefässwand zu vermeiden (Dastre und Loye, Magnus), wurden die Experimente ohne Narkose ausgeführt.

1500 g schweres Kaninchen erhielt am 26. 4. 12 Uhr mittags 0,6 g Toluylendiamin 1 : 2 : 4 subcutan. 5 Uhr 30 Min. nachmittags, zu einer Zeit, da die Tiere erfahrungsgemäss bereits Hydrops besitzen, Beginn der Kochsalzinfusion. Infundiert wurden 910 ccm. Um 7 Uhr wird das Tier getötet. Gewicht 2400 g. Während des Versuches zunehmende Auftreibung des Abdomens, Harn- und Stuhlabgang. Aus Nase und Mund geringe Secretion. Bei der Autopsie erweist sich das Unterhautzellgewebe im ganzen Bereich des Abdomen, besonders deutlich ausgesprochen in der Weichen- und Schultergegend, stark durchfeuchtet, mit Bläschen bedeckt, die flüssigen Inhalt führen. Die Musculatur vom Unterhautzellgewebe durch Flüssigkeit abgehoben. Im Abdomen reichlich 150 ccm wasserhelles, bald sulzig erstarrendes Transsudat. Die parietalen und mesenterialen Gefässe weit, bis in die feinsten Aestchen injiciert. In der Blase goldgelber, klarer, schwach sauer reagierender Harn. Die Nierenkapsel zeigt beiderseits, dem Gefässverlauf folgend, Oedem. Das Nierenbecken durchfeuchtet. Auch das perivesicale Gewebe von reichlichem Oedem durchtränkt. In beiden Pleurahöhlen wasserhelle Flüssigkeit. Gesamtmenge etwa 15 ccm. Das mediastinale Gewebe enorm durchfeuchtet. Im Herzbeutel ungefähr $1^1/_2$ ccm Fluidum. Die Reaction aller Transsudate alkalisch. Die Lunge ödematös. Die Haut und das Unterhautzellgewebe des Schädels sehr feucht. Im retrobulbären Raum reichlich Flüssigkeit, ebenso an der Schädelbasis viel Fluidum. Das Gehirn sehr feucht, die Ventrikel kaum erweitert. Die Nickhaut ödematös, chemotisch geschwollen.

---

1) Senator, H., Die Erkrankungen der Nieren. Wien 1896.

2) Für die „nervösen“ und toxischen (autotoxischen) Oedeme der Klinik fehlt jeder Anhaltspunkt für Hydrämie.

3) Versuchstechnik von Ph. Knoll.

4) Magnus, R., Ueber die Entstehung der Hautödeme. Arch. f. exp. Pathol. 1899. Bd. 42. S. 250.



Die mikroskopische Untersuchung zeigt Atelektasen in den Lungen. Die Nieren annähernd normal. Die Submucosa des Darmes stark durchfeuchtet. Das ödematöse Subcutangewebe durchsetzt von zahlreichen pseudoeosinophilen Leukocyten. Die Gefässe sämtlicher Organe im Hämalaun-Eosin- und van Gieson-Präparat und bei Elasticafärbung intact.

Vergleichen wir damit das normale Controlltier.

Ein 1900 g schweres Kaninchen erhält am 27. 4. 4 Uhr 20 Min. nachmittags 1120 ccm Kochsalzlösung unter den gleichen Bedingungen infundiert. Dauer des Versuches über $2^1/_2$ Stunden.

Nachdem etwa 300 ccm Flüssigkeit eingelaufen, beginnt der Stuhl feucht zu werden. Allmählich kommt die Harnsecretion in Gang. Der Harn licht, klar wie Wasser. Aus der Nase keine Secretion.

Bei der Autopsie weder im Subcutangewebe, noch an der Schädelbasis, noch in der Augenhöhle, noch im Herzbeutel Flüssigkeit vorhanden. Im Abdomen 10 bis 15 ccm, in den Pleuren knapp 10 ccm Fluidum. In den Därmen, namentlich im Dünndarm, viel Wasser. Die inneren Organe normal, bis auf mässige Cysticercose.

Hydrämische Plethora durch intravenöse Kochsalzinfusion führt also in Uebereinstimmung mit den Versuchen von Cohnheim und Lichtheim und Magnus zur Transsudation in die Körperhöhlen, aber nicht zu Anasarka, auch dann nicht, wenn das eingegossene Flüssigkeitsquantum ein sehr beträchtliches ist und die langsame, mehr als $2^1/_2$ Stunden währende Infusion das Auftreten einer durch Hydrämie bedingten Wandveränderung der Capillaren a priori erwarten liesse.

In dem Parallelversuch hingegen, in dem die Wassereingiessung auf der Höhe der Toluylenwirkung erfolgt, ist trotz kürzerer Versuchsdauer nicht bloss die Transsudation in den Körperhöhlen unvergleichlich ergiebiger, auch das Unterhautzellgewebe ist in weitester Ausdehnung von Transsudat durchtränkt, die Musculatur des Abdomens von dem subcutanen Zellstratum abgehoben, die parietalen und visceralen Gefässe des Abdomens sind bis in die feinsten Verzweigungen weit injicirt. Sollte es noch eines weiteren Beweises bedürfen, dass die toxische Wandalteration der Capillarmembran zu erhöhter Filtration geführt hat, so scheint er uns in der folgenden Beobachtung zu liegen, für die wir in der Literatur keine Analogien vorfinden konnten.

Hat man mittels Capillarpipette beispielsweise aus der Bauchhöhle eines toluylenvergifteten, hydrämischen Tieres unmittelbar nach dem Tode die Flüssigkeit aufgesaugt und die letzten Reste sorgfältig mit Wattebäuschchen entfernt, so kann man nach geraumer Zeit — 15 bis 20 Minuten — beobachten, dass sich das Transsudat erneuert und dass sich, wenn man dieses entfernt hat, das Spiel von neuem und immer wieder von neuem wiederholt. Es erinnert dieser Vorgang im gewissen Sinne an den bekannten Versuch von Magnus, der bei Durchströmung toter Tiere enorme Oedeme der Haut und der Subcutis hervorrufen konnte. Seine Experimente waren nur dann von Erfolg begleitet, wenn sie ungefähr $^1/_2$ Stunde nach dem Tode einsetzten. So lange Zeit scheint nach Meinung des Autors nötig zu sein, um die Capillaren aus dem überlebenden in den toten Zustand überzuführen. Die Zeit, die bis zum Ein-

tritt des von uns beobachteten Phänomens verstrich, mag ungefähr die gleiche gewesen sein; bei den normalen hydrämischen Controlltieren haben wir ähnliches niemals gesehen.

Bekanntlich haben Cohnheim und Lichtheim in ihrer viel citierten Abhandlung „Ueber Hydrämie und hydrämisches Oedem"[1]) neben der hydrämischen Plethora eine Gefässwandschädigung für das Zustandekommen des Hydrops postuliert — ein Postulat, dem sich in der Folge eine Reihe namhafter Autoren (Knoll, Lukjanow, Senator, Starling, Askanazy, Fleischer, Dembrowski, Dastre und Loye) anschloss.

Wenn Cohnheim diese Gefässwandschädigung von aussen her durch locale Application von Entzündungsreizen hervorrief und so locale Oedeme erzeugte, so waren die Versuche von Magnus, der von der Blutbahn aus durch toxische Agenzien die Gefässwände zu alterieren und universelle Hydropsie zu erzeugen suchte, eine wesentliche, für die Anwendung der Cohnheimschen Lehre auf die menschliche Pathologie notwendige Ergänzung.

Die Diamine, mit denen es uns zum ersten Male gelang, Hydrops hervorzurufen, reihen sich den von Magnus[2]) verwendeten Capillargiften (Aether, Chloroform, Chloralhydrat, Phosphor) in gewissem Sinne an, mit denen sie interessanterweise eine Eigenschaft teilen, auf die wir später noch einmal verweisen werden: die Lipotropie.

Im principiellen Gegensatz zu den genannten Substanzen sind aber die Diamine imstande, ohne Hydrämie — im Gegenteil — unter dem Bilde der Bluteindickung, ohne Nierenstörung — die alle obigen Pharmaca im Gefolge haben — bloss durch Steigerung der Filtration, Hydrops herbeizuführen.

Und so kommen wir denn zu dem Schlusssatze:

Aromatische m-Diamine erzeugen nach subcutaner Injection ohne Hydrämie, durch Alteration der Capillaren, Hydrops[3]).

Wir wollen hier für einen Augenblick Halt machen und in das Wesen jener Capillarläsion tiefer einzudringen versuchen, die wir als peracute m-Diamin-Wirkung supponieren.

Die Lipotropie, die — wie oben erwähnt — den aromatischen Diaminen zukommt, ist eine auffällige Erscheinung und führt dazu, in

1) Virchows Archiv. 1877. Bd. 69. S. 106.

2) l. c.

3) Aenderungen der Permeabilität von Membranen durch Zusatz bestimmter Substanzen (zumeist Nicht-Elektrolyten) wurden von Pflanzenphysiologen häufig beobachtet (Zoth, O'Sullivan, Fernbach, Béchamp, Pantanelli). Namentlich Pfeffer und seine Schüler haben eine grosse Zahl diesbezüglicher Untersuchungen unternommen. Auch in diesen Beobachtungen handelt es sich zumeist um lipotrope Stoffe (Alkohol, Aceton, Aether, Acetate). Ueber den Mechanismus dieser Wirkung ist nichts Näheres bekannt. Hierher gehören ferner Beobachtungen über Erhöhung der Durchlässigkeit von Colloidschichten bei Zusatz von Resorcin, Phenol usw., wie sie in der Photographie schon seit langem praktisch verwertet werden, ferner die in der Histologie schon lange verwendeten Zusätze von Anilin, Pyridin, organischen Säuren zu Farben und Beizen, um gewisse Färbungen intensiver zu gestalten.



ihr eine für das Auftreten von Hydrops notwendige Vorbedingung zu vermuten. Betrachten wir ferner die Reihe jener Gefässgifte, die in den Magnusschen Versuchen bei gleichzeitiger Kochsalzinfusion Anasarca zur Folge hatten, Aether, Chloralhydrat, Chloroform[1]), so finden wir vorwiegend lipotrope Substanzen, während die nicht lipotropen — Fluornatrium, Nitrite — die letzteren trotz ihrer gefässerweiternden Wirkung unwirksam blieben. Aus diesem Grunde scheint es uns auch plausibel, die ödemfördernde Wirkung des Amylnitrit bei Urantieren (F. P. Richter) mit der Lipotropie dieses Salzes in Beziehung zu bringen[2]).

Dass der Angriffspunkt des Toluylendiamin und wohl auch der anderen aromatischen Diamine in den Protoplasmalipoiden zu suchen ist, dafür lassen sich — von ihren Löslichkeitsverhältnissen abgesehen — mehrere experimentelle Tatsachen anführen. Im Innern des Erythrocytenleibes treten nach Injection von Toluylendiamin Zerfallsproducte auf, die ähnlich wie die Innenkörper bei der Pyrodinanämie lipoider Natur sein dürften [Pappenheim, Hess und Müller[3])]. Bei chronischen Intoxicationen kommt es im Rückenmark zum Zerfall nervöser Elemente unter dem Bilde strangförmiger Degeneration [Mosse und Rothmann[4])]. In den inneren Organen — besonders der Leber — wird, wenn das Gift durch längere Zeit gereicht wird, oft hochgradige Steatose beobachtet[5]).

Es dürfte somit nicht unbegründet scheinen, wenn wir in der Capillarläsion, die wir beim Diaminhydrops supponieren, eine Teilerscheinung der allgemeinen, an den Lipoiden der Zellen angreifenden Giftwirkung erblicken. Ob etwa ausserdem Aenderungen im Wasseranziehungsvermögen der Gewebe bei der Transsudation durch Diaminwirkung mit eine Rolle spielen, können wir vorläufig mit Sicherheit nicht ausschliessen.

---

1) Vielleicht gehört auch die von Cohnheim als localer Reiz angewendete Jodtinktur hierher.

2) Dass möglicherweise dieser Umstand und nicht die Gefässdilatation eine Rolle spielt, dafür spricht ferner eine Beobachtung von Hess und Wiesel (unveröffentlichte Untersuchung), die den gleichen Effect — Steigerung der Transsudation in die Körperhöhlen und gelegentlich Hautödem — bei Combination von Uran mit dem vasoconstrictorischen Adrenalin erzielten.

3) Wiener klin. Wochenschr. 1913. Nr. 45.

4) Deutsche med. Wochenschr. 1906.

5) Dies gilt auch, wie wir uns in einigen Untersuchungen überzeugen konnten, in exquisiter Weise vom Toluylendiamin 1 : 3 : 4.

VII.

Aus der III. medicinischen Klinik der Universität in Wien
(Vorstand: Prof. Dr. F. Chvostek).

Beiträge zur Pathologie des Oedems.

2. Mitteilung.

Von

Dr. **L. Hess** und Dr. **H. Müller.**

B. Oedeme und Hydropsien durch aromatische Hydrazine.

Das Gesichtsödem, das wir als constante Begleiterscheinung der chronischen Pyrodinvergiftung an Ratten beobachten konnten (Hess und Müller[1]), veranlasste uns, unsere Versuche auch auf andere Hydrazine auszudehnen. Tatsächlich ergab sich, dass ebenso wie das Pyrodin das Tolylhydrazin, und zwar von den 3 isomeren Körpern bloss die Metaverbindung, bei Tieren in gesetzmässiger Weise Hydrops bzw. Oedem produciert.

1. Versuche mit Acetylphenylhydrazin.

(Hydracetin, Pyrodin, $C_6H_5NH . NH . CH_3CO$ ab symm.)

Wir zogen für unsere Versuche das Acetylderivat, das eine chronische Darreichung ermöglichte, der um vieles giftigeren Base vor. Da es sich, wie aus den folgenden Mitteilungen hervorgehen wird, bloss um principielle Fragen handelte, konnten wir von der Anwendung anderer Phenylhydrazinderivate und Carbacide einstweilen absehen. Wir verwendeten 1proc. wässrige Lösungen in subcutaner Injection. Die einmalige Dosis betrug 0,01 g pro 200 g Tier.

a) Versuche mit Ratten (71 Versuche):

Ratte B 12 erhält am 7. 6. 1913 0,01 g Pyrodin subcutan, die gleiche Dosis am 8., 9., 10. Getötet am 10. für andere Zwecke. Starkes Gesichtsödem.

Ratte A 54. Am 27., 28., 29. und 30. 12. je 0,01 g Pyrodin. Am 30. deutliches Oedem der Lider und des Gesichts.

Ratte A 80, 81 und 82. Am 3., 6., 8., 9. und 10. 2. je 0,01 g Pyrodin. Am 10. Gesichtsödem stark entwickelt. Am 22., 23. und 25. abermals die gleiche Dosis injiciert. Am 25. wird wiederum Gesichtsödem notiert. Am 3., 4. und 5. 3. nach Darreichung der gleichen Dosen zum dritten Male Oedem bei allen 3 Tieren.

b) Versuche mit Kaninchen (9 Versuche):

Kaninchen A 282, 820 g schwer, erhält am 16., 17. und 18. 5. je 0,04 g Pyrodin. Am 19. morgens tot. Die Obduction ergab im Pleuraraum etwa 3, im Abdomen 8 ccm klare Flüssigkeit.

1) Wiener klin. Wochenschr. 1914. Nr. 6.



Kaninchen A 298, 1300 g schwer, am 3., 4. und 5. 7. je 0,06 g Pyrodin subcutan. Am 6. tot. Im Abdomen und im Thorax je 5 ccm freies Fluidum.

Kaninchen A 303, 1800 g schwer, am 7. und 8. je 0,09 g, am 9. 0,10 g Pyrodin. Am 10. tot. Im Thorax etwa 15 ccm gelbliche, ziemlich klare Flüssigkeit. Eiweissgehalt etwa 25 pCt. Im Abdomen kein Transsudat.

Bei Trockenfutter — Haferkost — blieb der Hydrops gewöhnlich aus, z. B.

Kaninchen A 284, 1600 g schwer, erhält an 3 aufeinander folgenden Tagen (am 23., 24. und 25. 11.) je 0,08 g Pyrodin. Tod am 26. Bei der Obduction finden sich bloss Spuren freier Flüssigkeit im Abdomen, Pericard und in der Pleurahöhle.

Experimente mit Hunden (5) fielen ausnahmslos negativ aus.

2. Versuche mit Tolylhydrazin (Thz.).

($C_6H_4CH_3NH \, . \, NH_2$.)

Es wurden sämtliche 3 isomere Verbindungen verwendet. Die Application des Giftes erfolgte subcutan.

a) **Ratte A 286,** 90 g schwer, erhält am 19. 6. 0,01 m-Thz. in Wasser. Nach etwa 6 Stunden tot. Im Thorax etwa 1 ccm Transsudat.

Ratte A 289, 85 g schwer, am 23. und 24. 7. je 0,006 m-Thz. Am 24. abends tot. Im Bauch und Thorax je 1 ccm Fluidum.

b) **Kaninchen A 290,** 450 g schwer, erhält am 26. 5. 0,03 m-Thz. Nach 3 Stunden tot. Deutlich freie Flüssigkeit im Abdomen und Thorax.

Kaninchen A 291, 450 g schwer, erhält am 27. 6. 0,015 m-Thz. Nach einigen Stunden tot. Freies Fluidum in Brust und Bauch.

Kaninchen A 295, 330 g schwer, am 29. 6. 0,015 m-Thz. Am folgenden Tage tot. Geringe Quantitäten Ascites und Hydrothoraxflüssigkeit.

Controllversuche mit Hydroxylamin und Hydrazinhydrat (neutralisiert) ergaben bei Ratten und Kaninchen keinen Erguss.

Der Magnussche Versuch, auf der Höhe der Pyrodinvergiftung durchgeführt, ergab analog dem m-Toluylendiamin hochgradigen Ascites, Hydrothorax und Hydropericard, Oedem der Brustmusculatur und merkliche Durchfeuchtung der Haut in den Axillen. Nach Abtupfen der Flüssigkeit im Abdominalraum sammelte sich auch hier post mortem immer wieder von neuem Fluidum an.

Mit o- (7 Versuche) und p-Tolylhydrazin (5 Versuche) konnten wir niemals Flüssigkeitsansammlungen in den Körperhöhlen oder Hautödem erzeugen.

Pyrodin und m-Tolylhydrazin erzeugen somit bei subcutaner Application Hydropsien.



VIII.

Aus der III. medicinischen Klinik (Vorstand: Prof. Chvostek) u. d. Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie (Vorstand: Hofrat Paltauf) der k. k. Universität Wien.

Ueber experimentellen Morbus Brightii.

Von

J. Wiesel und **L. Hess.**

(Hierzu Tafeln I—IV und 7 Abbildungen im Text.)

Eine der Hauptursachen, warum die Ergebnisse der experimentellen Nierenforschung nur mit Vorsicht zur Aufklärung der Folgen der pathologischen Nierenfunction beim Menschen herangezogen werden dürfen, ist in dem Umstande begründet, dass die bis jetzt im Tierversuche hervorrufbaren Nierenveränderungen sich mit den beim Menschen vorkommenden kaum vergleichen lassen. Vor allem war es bis jetzt nicht möglich, durch Gifte regelmässig pathologische Processe am glomerulären Apparat in einer Form hervorzurufen, die in Analogie mit den Folgen der Glomerulonephritis des Menschen zu setzen wäre. Denn der beim Menschen vorkommende Morbus Brightii, die sogenannte „glomeruläre Schrumpfniere", die ja die häufigste chronische Nierenerkrankung darstellt, entwickelt sich bekanntlich aus einem Processe, an dem von Haus aus die Glomeruli hervorragend beteiligt sind. Schrumpfnieren auf dem Boden einer derartigen primären Glomeruluserkrankung zu erzeugen, wobei natürlich auch der tubuläre Apparat nicht ungeschädigt bleibt, ist bis jetzt nicht gelungen.

Acute, der menschlichen Glomerulonephritis vergleichbare Processe konnte Baehr zwar in einigen Fällen dadurch erzeugen, dass er Urannitrat direct in die Nierenarterien seiner Versuchstiere injicierte; aber die behandelten Kaninchen gingen ausnahmslos schon in acuten Stadien zugrunde, so dass es ihm nicht möglich war, Schrumpfnieren zu sehen.

Bis auf Baehr war es zwar gelungen, mittels verschiedener Gifte den tubulären Apparat in seinen verschiedenen Abschnitten zu schädigen, wodurch wohl schwere Krankheitsbilder entstehen, aber in Formen, wie sie die menschliche Pathologie kaum kennt, denn eine tubuläre Nephrocirrhose kommt beim Menschen sehr selten — wenn überhaupt je — zur Beobachtung. Eben der Umstand, dass die experimentellen Nierenschädigungen den glomerulären Abschnitt regelmässig verschonen, nimmt auch den Functionsprüfungen derartig kranker Nieren insofern ihren Wert, als sie ebenfalls nur wenig für die menschliche Pathologie beweisen, da sie bis jetzt an in einer Form erkrankten Nieren vorgenommen wurden, die die menschliche Pathologie kaum je aufweist. Zwar sahen



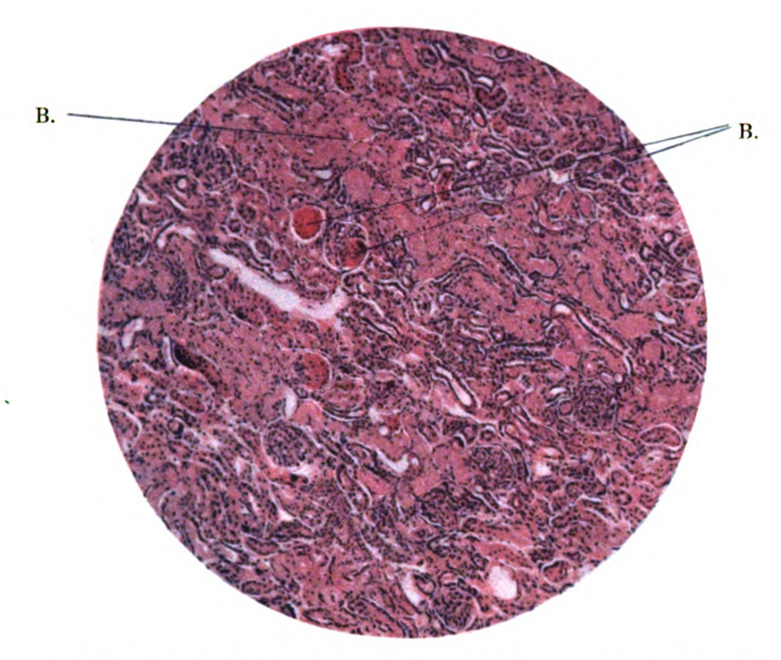


Fig. 1. Reine Urannephritis; man beachte die besondere Beteiligung des Kanälchensystems. Bei B Blutungen in den Glomerulus. Krankheitsdauer ca. 2 Wochen.

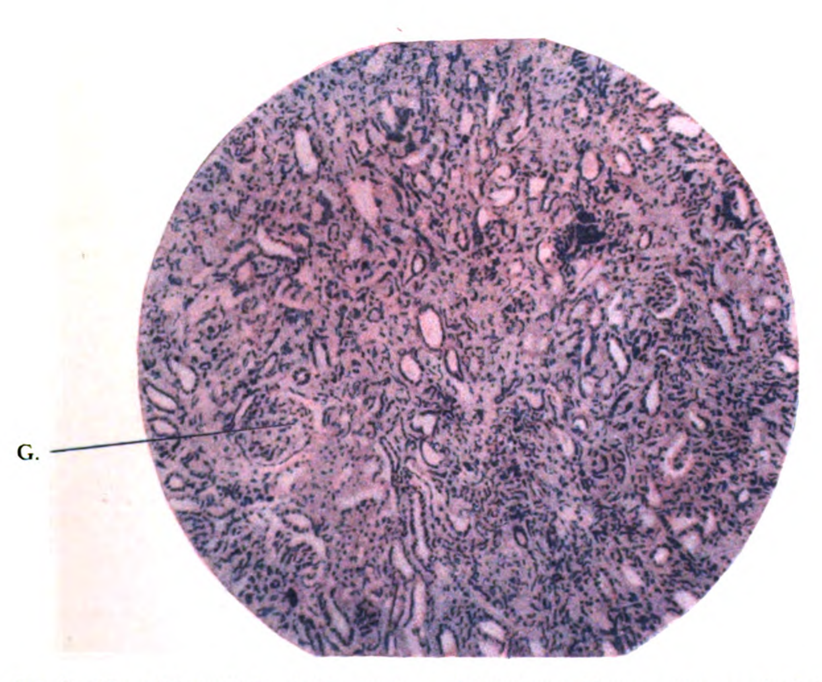


Fig. 2. Uran-Adrenalin-Nephritis nach ca. 8 Wochen; Mengen der verabreichten Substanzen wie in Versuch 17. Starke Bindegewebsproliferation, interstitielle Herde; bei G Glomerulusrest.

Faksimile - Farbenlichtdruck nach einer Lumièreplatte von Albert Frisch.



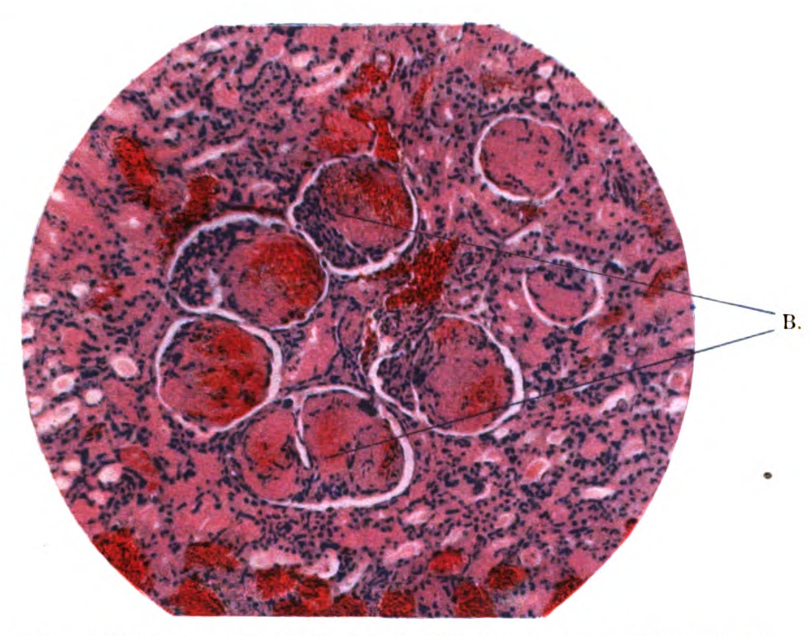


Fig. 3. Akute Adrenalin-Uran-Nephritis. Die Veränderungen am Kanälchensystem wesentlich geringer als in Fig. 1; Blutungen in die Glomeruli bei B; Kompression des Knäuelinhalts.

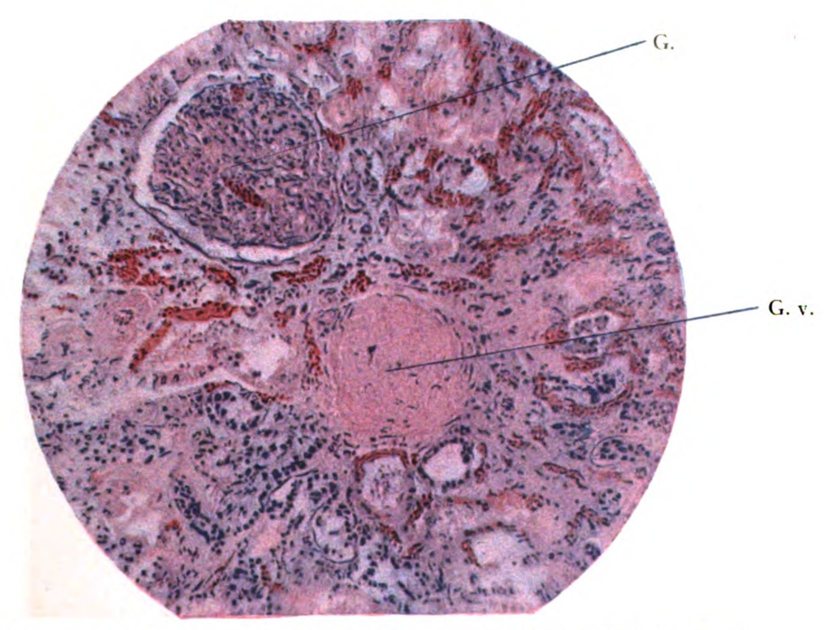


Fig. 4. Chronischer M. Brightii. Versuchsanordnung wie bei Versuch 16. Lebensdauer des Tieres 5 Monate. Bei G. v. verödeter, bei G. in bindegewebiger Umwandlung begriffener Glom.

Faksimile - Farbenlichtdruck nach einer Lumièreplatte von Albert Frisch.



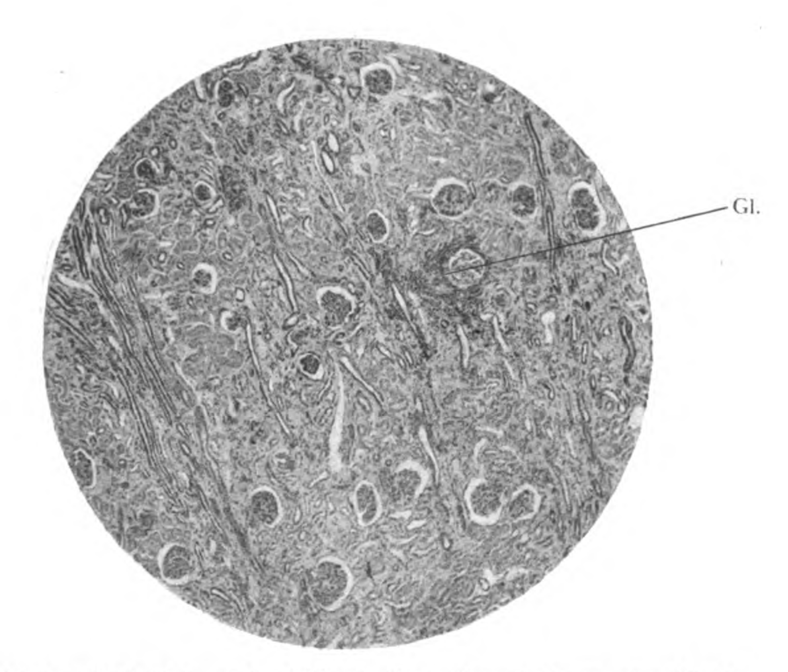


Fig. 5. Akuter M. Brightii nach Adrenalin-Uran. Versuchsdauer eine Woche. (3 ccm der Uran-, 20 Tropfen der Adrenalinlösung.) Bei Gl. beachte man die Glomerulitis und Periglomerulitis.

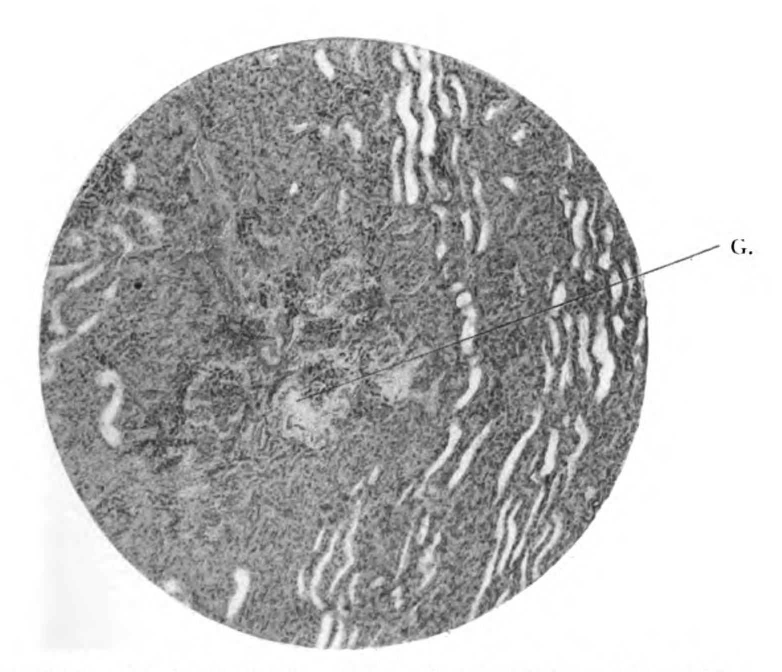


Fig. 6. Versuch 51. Bei G. in hyaliner Umwandlung begriffener Glomerulus, starke interstitielle Entzündung.

Faksimile - Farbenlichtdruck nach einer Lumièreplatte von Albert Frisch.

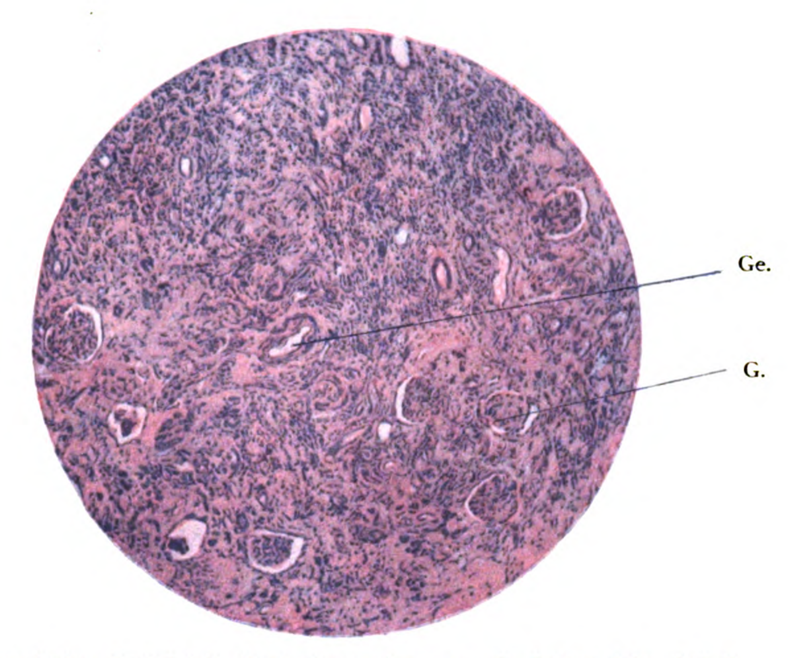


Fig. 7. Chronischer M. Brightii. Beobachtungsdauer ca. ein halbes Jahr. Bei G. an zwei Stellen verlöteter Glomerulus, bei Ge. stark verdicktes Gefäß.

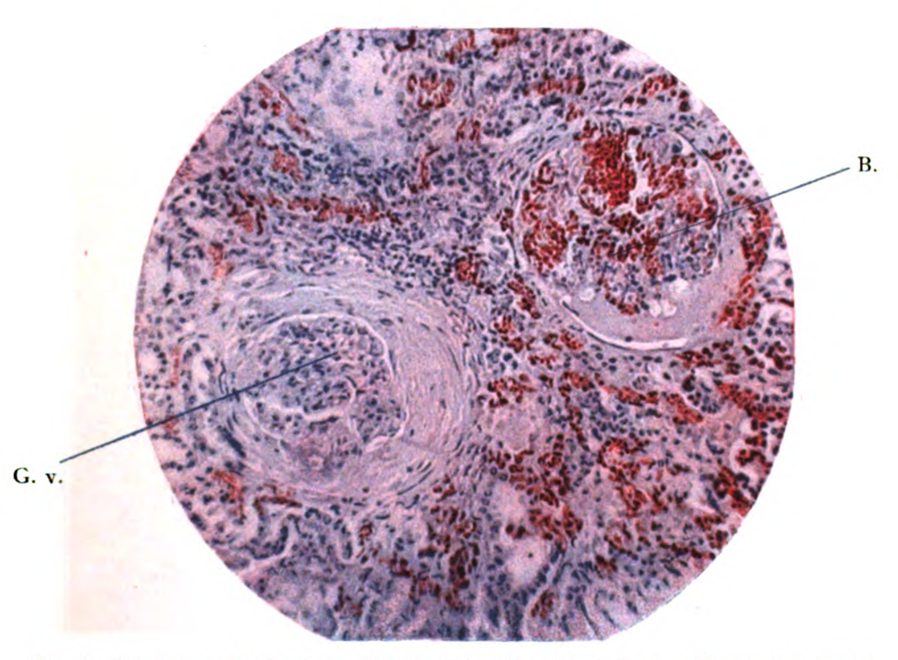


Fig. 8. Subakuter M. Brightii. $2^1/_2$ monatige Krankheitsdauer. 15 ccm der Uran-, 150 Tropfen der Adrenalinlösung. Bei B. durch Blutung zerstörter Glomerulus, bei G. v. in Verödung begriffener.

Faksimile-Farbenlichtdruck nach einer Lumièreplatte von Albert Frisch.



einzelne Beobachter, vor allem bei der Uranniere, hier und da Mitbeteiligung der Glomeruli, aber nur ausnahmsweise und in sehr geringem Umfange. Wie schon erwähnt, konnte Baehr mittels directer Injection von Urannitrat in die Nierenarterie in den Glomeruli Processe erzeugen, die mit denen der acuten und subacuten Glomerulitis des Menschen vergleichbar sind. Die Endausgänge des Processes konnte er jedoch nicht studieren. Auch ist seine Methode nicht zweckmässig, da sie immerhin einen grösseren operativen Eingriff voraussetzt. Jedenfalls aber war er der erste, dem es in nicht zufälliger Weise gelang, die menschliche Glomerulitis bis zu einem gewissen Grade zu imitieren.

Versuche beim Tiere, die Glomeruli primär zu schädigen, liegen schon aus früherer Zeit vor. So unternahm es Ribbert, durch Injection verdünnter Jodlösungen in die Nierenarterie Glomerulitis hervorzurufen. Aber diese Versuche schlugen fehl, auch in den analogen Baehrs, der mit dieser Methode bloss tubuläre Nephrocirrhosen erhielt.

Nach subcutanen Uraninjectionen sah man bloss gelegentlich Glomerulusveränderungen. So beobachtete Christian bei einzelnen uranvergifteten Tieren hyaline, tropfige Gebilde in den Capillarschlingen der Glomeruli, einmal Fibrinthromben, Mackenzie (nach Baehr) stellenweise Blutungen, die sich aber nicht im Kapselraum selbst, sondern innerhalb der visceralen Lagen der Kapsel fanden. Suzuki, dem wir die ergebnisreichste Darstellung über experimentelle Nephritis verdanken, beobachtete einmal, gleichfalls nach Uranvergiftung, Hämorrhagien in dem Kapselraume, sowie Nekrosen einzelner Schlingen. Bei der chronischen Uranvergiftung sah Suzuki secundäre Erweiterung der Glomeruluskapseln und Compressionsatrophie des Glomerulus, aber bis zuletzt gar keine entzündlichen Veränderungen dieser Gebilde, so dass er sagt, dass die sogenannte Uran-Schrumpfniere mit der beim Menschen häufigsten Form der Schrumpfniere, der sogenannten secundären, nicht in Beziehung gebracht werden kann. Auch bei Scheel findet sich eine kurze Notiz über Schlingennekrose nach Uranvergiftung. Baehr selbst sah einmal nach subcutaner Uraninjection (0,00035 g Urannitrat) bei einem Kaninchen, das am 10. Versuchstage einging, eine Glomerulonephritis catarrhalis, ferner Schlingennekrosen und deutliche Epithelproliferation am äusseren Blatte der Bowmanschen Kapsel mit Bildung von typischen Halbmonden. Diesen einmaligen Befund führt Baehr auf eine Uranüberempfindlichkeit des Tieres zurück. Alle übrigen Autoren, die experimentelle Nephritiden erzeugten (Ophüls, Dickson, Smith, Suzuki), waren wohl in der Lage, tubuläre Schrumpfnieren hervorzurufen, glomeruläre dagegen nicht. Die Versuche mittels anderer Substanzen — Sublimat, Chrom, Cantharidin (Ellinger) usw. — glomeruläre Nierenschrumpfungen zu erzeugen, schlugen ebenfalls fehl. Auch in den an sich sehr bedeutenden Untersuchungen von Schlayer und seinen Mitarbeitern fanden sich selbst nach Verwendung von „vasculären" Giften keinerlei nennenswertere Gefässveränderungen.

Baehr gelang es, wie bereits angeführt, durch Injection von Urannitrat in die Nierenarterie Glomerulusveränderungen zu erzielen. Er spritzte seinen Tieren 0,00035—0,0008 g Urannitrat in 0,5—1,0 g Wasser



ein. Die so behandelten Tiere lebten 2 Tage bis zu ca. 3 Monaten. Er unterscheidet mehrere Stadien: im ersten Stadium fand er das Bild der Coagulationsnekrose. Die Epithelkerne waren nicht mehr färbbar, die Schlingen geschwollen und blutarm, im Lumen fand sich Fibrin, in einzelnen Schlingen degenerierte weisse und rote Blutkörperchen. Der Epithelüberzug der Schlingen war stellenweise nekrotisch. Gelegentlich beobachtete er totale Zerstörung des Glomerulus infolge Blutaustrittes aus den Schlingen. Das zweite Stadium war charakterisiert durch deutliche Schwellung und Proliferation der glomerulären und capsulären Epithelien mit Bildungen syncytialer Structuren. Die proliferierten epithelialen Elemente zeigen Mitosen. Die nekrotischen Schleifen werden in diesem Stadium in streifige hyalin aussehende Massen umgewandelt. Im dritten Stadium sah Baehr Dilatation und Ektasien der Capillarschlingen mit Ausbildung von Lacunen durch Blutaustritt in die Kapselräume sowie syncytiale Adhäsionen zwischen beiden Kapselblättern. Im vierten Stadium endlich konnten Bilder gesehen werden, die an die Glomerulitis adhaesiva erinnerten, Schrumpfungen waren aber, da die Tiere zu früh starben, nicht stark ausgebildet.

In einer früheren Arbeit[1]) studierten wir den Einfluss des Adrenalins auf das klinische Verhalten uranvergifteter Tiere. Bei der anatomischen Untersuchung der Nieren von Kaninchen, welche acut oder chronisch mit Uran, beziehungsweise Chrom und Adrenalin behandelt wurden, fanden wir regelmässig Veränderungen in den Glomerulis (neben mehr minder ausgeprägten tubulären Processen), die sich sehr wohl mit den Vorgängen bei der acuten, subacuten und, da wir einzelne Tiere durch viele Monate am Leben erhielten, auch mit der chronischen Glomerulusnephritis vergleichen lassen. Es gelingt also durch diese combinierte Behandlungsmethode Schrumpfnieren unter hervorragender Beteiligung der Glomeruli und, wie wir hervorheben wollen, auch oft recht erheblicher des übrigen Nierengefässsystems zu erzeugen.

Durch intravenöse Adrenalininjection allein gelang es uns ebensowenig wie der Mehrzahl der anderen Autoren, charakteristische Veränderungen hervorzurufen. Bloss Braun sah atherosklerotische Processe an den Nierengefässen; über Veränderungen an Glomerulis wird nichts erwähnt, ebensowenig wie von anderen Untersuchern. Schlayer sah nach Injection von Adrenalin direct in das Nierenparenchym schrumpfnierenähnliche Vorgänge, wobei es sich aber doch wohl nicht um Ausgänge von Nephrosen oder Nephritiden, sondern bloss von Infarcten handelte. Uns selbst gelang es niemals, durch intravenöse Injection von Adrenalin die Nierengefässe oder die Glomeruli zu schädigen. Erst die Combination des Adrenalins mit Uran oder Chrom führt zu constanten Glomerulusschädigungen. Wir versuchten auch Cantharidin, Blei, Sublimat und andere Nierengifte, aber mit negativem Erfolge.

Wie schon in unserer ersten Mitteilung hervorgehoben wurde, konnten wir auch in dieser Versuchsreihe sehen, dass die Adrenalindarreichung sehr oft imstande ist, klinisch die Uranschädigung zu bessern, selbst in

1) Ueber die Wirkung von Adrenalin bei acuten experimentellen Nephropathien.



sehr schweren Fällen. Bei der genauen histologischen Untersuchung ergab sich aber die Tatsache, dass trotz der klinischen Besserung die Nieren schwer erkrankt waren. Auch scheint es uns hervorhebenswert, dass nach einer gewissen Anzahl von Injectionen, die individuell variiert, falls weiterer Vergiftung schwerere acute Nachschübe in den kranken Nieren sich nicht finden lassen, selbst dann nicht, wenn kurz vor der Autopsie noch einmal oder mehrere Male grössere Gaben von Uran bzw. Chrom oder Adrenalin gereicht wurden, sondern dass sich bloss die Anzeichen der chronischen Entzündung ergeben. Es scheint sich also nach unserer Auffassung eine Art Gewöhnung an die Gifte ausgebildet zu haben. Dass es gelingt, durch die gleichzeitige Injection von Adrenalin neben den Parenchymgiften ausserordentlich grössere Gaben letzterer dem Tiere einzuverleiben als ohne Adrenalin, haben wir gleichfalls bereits in unserer ersten Publication hervorgehoben.

Was die angewandte Methodik anbelangt, so sei bemerkt, dass nach einer oder mehreren Uraninjectionen entweder sofort durch mehrere Tage 2—4 Tropfen einer 1 prom. Adrenalinlösung intravenös injiciert wurden oder nach einigen Uraninjectionen eine Pause in der Dauer von mehreren Tagen eingeschaltet und erst dann mit der Adrenalininjection begonnen wurde. In einer zweiten Versuchsreihe gaben wir gleichzeitig von vornherein Adrenalin und Uran ebenfalls durch verschieden lange Zeit, wobei die Tiere entweder unmittelbar im Anschlusse an die letzte Injection getötet wurden oder die letzte Vergiftung durch verschieden lange Zeit überlebten. Um dem Einwande zu begegnen, dass die klinische Besserung auf Sistieren der Urandarreichung beruhe, haben wir wieder in anderen Fällen trotz der schweren Symptome, die die reine Uranvergiftung zur Folge hat, weiter Uran, aber nunmehr auch Adrenalin, gegeben. Die brauchbarsten Resultate in bezug auf die Erzeugung typischer Glomerulusveränderungen erhielten wir dann, wenn wir von vornherein Adrenalin mit Uran combinierten oder dadurch, dass wir nach Abklingen der Symptome der acuten Uranvergiftung Adrenalin durch mehrere Tage injicierten, dann eine Pause durch 3—4 Wochen eintreten liessen und dann nochmals während mehrerer Tage Adrenalin entweder allein oder combiniert mit einer neuerlichen Urandosis injicierten. Das Uran wurde ausnahmslos in Form einer 5 proc. Nitratlösung intraperitoneal und zwar jedesmal $^1/_4$—$^1/_2$ ccm gegeben, Chrom als doppeltchromsaures Kalium in 5 proc. Lösung subcutan. Um zu zeigen, wieviel von den Parenchymgiften gegeben werden kann, ohne dass die Tiere zugrunde gehen, einzelne ganz besonders empfindliche Exemplare ausgenommen, falls nur gleichzeitig Adrenalin injiciert wird, sei hervorgehoben, dass eine Anzahl unserer Kaninchen bis zu 150 mg Uran innerhalb mehrerer Monate erhielten. Einige unserer Tiere beobachteten wir bis zu 8 Monaten; von unseren Versuchstieren leben einzelne nunmehr seit etwa einem Jahre trotz oft wiederholter Uran-Adrenalininjection.

Da es zu weit führen würde, unsere sämtlichen Versuchsprotokolle in allen ihren verschiedenen Combinationen hier wiederzugeben, so beschränken wir uns darauf, einzelne Typen herauszugreifen, die für gewisse Stadien der Erkrankung als charakteristisch anzusehen sind. Die Zahl



unserer Versuche beträgt im ganzen gegen 70, darunter Serien gleichbleibender Versuchsanordnung, deren Resultate sich fast vollständig decken. Zunächst ein Beispiel einer acuten Uran-Adrenalinvergiftung:

Versuch 28. Ein 1500 g schweres Tier erhielt am 26. 12. $^1/_2$ ccm Urannitrat intraperitoneal und 3 Tropfen der Adrenalinlösnng intravenös. Am 27., 28. und 29. wird die gleiche Dosis verabreicht. Am 28. ist der Harn klar, ziemlich reichlich und enthält zum erstenmal geringe Mengen von Eiweiss. Am 31. steigt die Eiweissmenge auf etwa $1^1/_2$ pM. an. An diesem Tage wieder 4 Tropfen Adrenalin. Am 1. 1. ist das Tier krank, der spärliche Harn enthält grosse Eiweissmengen und Blut. Das Tier erhält abermals 4 Tropfen Adrenalin, stirbt aber am 2. 1. Makroskopisch erschienen die Nieren unverändert. Am tubulären Apparate finden sich nur mässige degenerative Veränderungen, von denen hauptsächlich, wie Suzuki nachgewiesen hatte, die Uebergangsabschnitte der gewundenen Kanälchen betroffen sind. Die Glomeruli sind diffus erkrankt. Vor allem finden sich Blutungen verschiedener Grösse in den Kapselräumen neben Nekrose der Schlingen. In den einzelnen Malpighischen Körperchen, die auch dadurch besonders vergrössert erscheinen, ist der Blutaustritt ein ziemlich mächtiger. Neben derartigen Glomerulis finden sich solche, deren Schlingen gebläht, plump erscheinen, blutleer sind. Das ganze Gebilde ist sehr zellreich und füllt den Kapselraum völlig aus. Die Kapselepithelien selbst erscheinen gequollen. Vielfach sieht man hier bereits interstitielle Herde.

Versuch 62. Ein 1700 g schweres Kaninchen erhält am 4. 6. $^1/_4$ ccm Uran und 3 Tropfen Adrenalin, am 6. 1 Tropfen Adrenalin. Am 8., als in dem reichlichen Harne Eiweiss deutlich erkennbar war, abermals $^1/_4$ ccm Urannitrat und 3 Tropfen Adrenalin. Am 10. ist die Eiweissmenge ungefähr unverändert geblieben, das Tier erhält an diesem Tage sowie am 12., 14. und 16. gleichfalls 3 Tropfen, am 17., 18. und 19. je $^1/_4$ ccm Urannitrat und 3 Tropfen Adrenalin; am 20. und 21. je 3 Tropfen Adrenalin; am 23. wurde das Tier getötet. Bei diesem Tiere erwiesen sich die Glomeruli gleichfalls schwer erkrankt. Neben den schon beschriebenen ganz acuten Veränderungen sieht man im Kapselraum ein reichlich Fibrin enthaltendes Exsudat, das an einzelnen Stellen auch zahlreiche rote Blutkörperchen einschliesst, daneben Schlingennekrosen. An einzelnen Körperchen sind die Blutungen so beträchtlich, dass der Kapselraum fast durch Blut ausgefüllt erscheint, dem peripher die comprimierten Gefässschlingen kappen- oder halbmondförmig aufsitzen. In den Glomerulis, deren Inhalt nicht hämorrhagisch ist, sieht man einen schwach eosinfärbbaren zellarmen Inhalt. Meist handelt es sich bloss um geronnene Massen, nur sehr selten konnten wir das Auftreten von Epithelhalbmonden beobachten. Die Kapseln beteiligen sich insofern am Processe, als das Kapselepithel am äusseren Blatte zu wuchern scheint. An anderen Stellen sieht man aber auch Exsudation zwischen die beiden Kapselblätter.

Versuch 17. 1400 g schweres Kaninchen. Am 1., 2. und 3. 12. je $^1/_2$ ccm Uranlösung, als am 6. reichlich Eiweiss und Blut im spärlichen Harn gefunden wird, 2 Tropfen Adrenalin. Ebenso am 7. und 8. je 2 Tropfen Adrenalin. 6 pM. Eiweiss. Am 9. $^1/_2$ ccm Uran, am 10. ist die Eiweissmenge wesentlich gesunken. Am 11. 2 Tropfen Adrenalin, am 12. bloss Spuren von Eiweiss. Am 16. wieder $^1/_4$ ccm Uran, die Eiweissmengen steigen an, im Sediment Cylinder. Am 21.—23. Eiweiss. Starke Oligurie, viel Blut. Am 27. 2 Tropfen Adrenalin. Am 31. wird das Tier getötet. Am tubulären Apparat finden sich nur geringfügige Veränderungen, dagegen ausgedehnte interstitielle. Die Schlingen der Glomeruli sind collabiert, die Gliederung des Knäuels verwischt. Das collabierte Knäuel liegt der Kapsel an, wobei es mit dem visceralen Blatte der Bowmanschen Kapsel verwachsen scheint. Die Kapsel selbst ist verdickt, zellarm; an anderen Glomerulis wieder sieht man gleichfalls die verdickte



Kapsel, die dem Knäuelinhalte dicht anliegend, denselben zu comprimieren scheint. Stellenweise hyalin degenerierte Schlingen und beginnende Bindegewebsproliferation.

Versuch 16. 1270 g schweres Kaninchen. Dieses Tier erhält am 2. 12. $^1/_4$ ccm Urannitrat intraperitoneal, am 3. und am 7. je $^1/_2$ ccm Urannitrat. Am 12. geringe Eiweissmenge. Am 14. $^1/_2$ ccm Uran, 2 Tropfen Adrenalin, ebenso am 15. und 16. Am 17. Oligurie, reichlicher Harn, 2 Tropfen Adrenalin. Am 18. weniger Eiweiss, die Harnmenge ist gestiegen, 2 Tropfen Adrenalin und $^1/_2$ ccm Uran. Am 19. grosse Harnmenge, viel Eiweiss, 3 Tropfen Adrenalin. Im Harn reichlich Cylinder. Die Eiweissmenge steigt bis zum 25. auf 2 pM. Vom 22.—30. täglich je 3 Tropfen Adrenalin. An letzterem Tage kein Eiweiss mehr nachweisbar. Neuerliche Verabreichung von Uran durch 3 Tage. Am 3. Tage reichlich Eiweiss. Vom 4.—16. Adrenalin, worauf der Harn eiweissfrei wird. Nunmehr bleibt das Tier trotz Injection von $^3/_4$ ccm Uran fast eiweissfrei. Am 17. Uran, worauf die Eiweissmenge auf 2 pM. anstieg; im Sediment Cylinder, rote Blutkörperchen. Am 19., 21., 22. Adrenalin, von da an bekommt das Tier täglich $^1/_2$ ccm Uran und 3 Tropfen Adrenalin. Vom 24. 1. bis 8. 2. je 4 Tropfen Adrenalin. Die Eiweissmengen erreichen höchstens 1 pM. Nach einer weiteren einmaligen Urangabe stieg die Eiweissmenge so hoch, dass sie am Esbachschen Röhrchen nicht mehr abgelesen werden konnte. Vom 24. 2. bis 5. 4. täglich je 3 Tropfen Adrenalin, worauf die Eiweissmenge wieder absank. Am 27. 4. wurde das Tier getötet. Die Nieren waren kleiner, an der Oberfläche finden sich zahlreiche seichte Einkerbungen, die Kapsel ist nur sehr schwer abziehbar, auf dem Durchschnitte ist die Rinde deutlich verschmälert. Histologisch erweist sich das Nierenparenchym in weitem Umfange schwer verändert, die Tubuli teils atrophisch, teils regeneriert, die Glomeruli an Zahl vermindert; an den erhaltenen sind die Kapseln verdickt, die Schlingen kaum in ihrer ursprünglichen Anordnung mehr erkennbar, die zugrunde gegangenen durch Bindegewebe ersetzt, das peripher einwächst. Eine Reihe von Glomerulis hat sich bereits vollständig in hyaline Gebilde mit undeutlichen Grenzen umgewandelt.

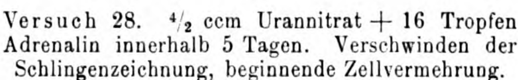
Aehnliche Verhältnisse finden wir bei einem Chrom-Adrenalinversuche. Das Kaninchen erhielt vom 22. 2. bis 14. 8. im ganzen $^{37}/_4$ ccm einer 5 proc. Chromlösung und dazu regelmässig 2—3 Tropfen Adrenalin. Zeitweise bestand ausgesprochene Polyurie. Die Eiweissmengen stiegen niemals über 1 pM.

Wir wollen nunmehr die histologischen Veränderungen zusammenfassend besprechen, die wir an den Nieren unserer Versuchstiere beobachten konnten, wobei wir uns nicht nur auf die wenigen vorhergehend skizzierten Versuche berufen. Als erste sinnfällige Veränderung an den Glomerulis möchten wir das auffallende Plump- und Geblähtwerden der Schlingen und das Verschwinden der Schlingenzeichnung bezeichnen sowie eine Vergrösserung der Knäuel im ganzen, wodurch letztere den ganzen Kapselraum erfüllen und vielfach der sonst sichtbare schmale Spalt zwischen dem Glomerulus und dem visceralen Blatte der Bowmanschen Kapsel verschwunden ist (Abb. 1 u. 2). Dabei sind die Glomeruli ganz oder beinahe ganz blutleer. Das ganze Gebilde erscheint ausserordentlich kernreich. Ob die Kerne des epithelialen Glomerulusüberzuges gewuchert sind, lässt sich hier ebensowenig entscheiden wie in den Anfangsstadien der menschlichen Glomerulonephritis. Stellenweise sind die Lumina der Schlingen mit einer mehr oder weniger homogenen Masse gefüllt, die man gelegentlich auch im Vas afferens sieht; diese Masse enthält Erythrocytentrümmer. Wucherungen an den Endothelien der Bowmanschen Membran lassen sich nicht nachweisen.

Ein anderes Einsetzen des Processes ist durch das Auftreten von Exsudat im Kapselraum charakterisiert. Das Exsudat enthält auffallend viel Fibrin, kann aber auch hämorrhagisch sein. In einzelnen Fällen, wo der Kapselinhalt bloss aus Blut zu bestehen scheint, dürfte es sich wohl um directe Blutungen aus den geschädigten Schlingen handeln. Dieses fibrinös hämorrhagische Exsudat bzw. der Bluterguss ist an vielen Glomerulis so ausgedehnt, dass es zur Compression des Schlingenapparates kommt, welcher als zellreiche compacte Masse halbmondförmig der Blutung aufsitzt (Abb. 3). Etwa noch sichtbare Schlingen sind ganz blutleer. In jenen Glomerulis, wo das Exsudat weniger reichlich oder weniger hämorrhagisch ist, liegt der gesamte Knäuelinhalt als eine mehr

Abb. 1.





Versuch 28. $^4/_2$ ccm Urannitrat + 16 Tropfen Adrenalin innerhalb 5 Tagen. Verschwinden der Schlingenzeichnung, beginnende Zellvermehrung.

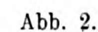
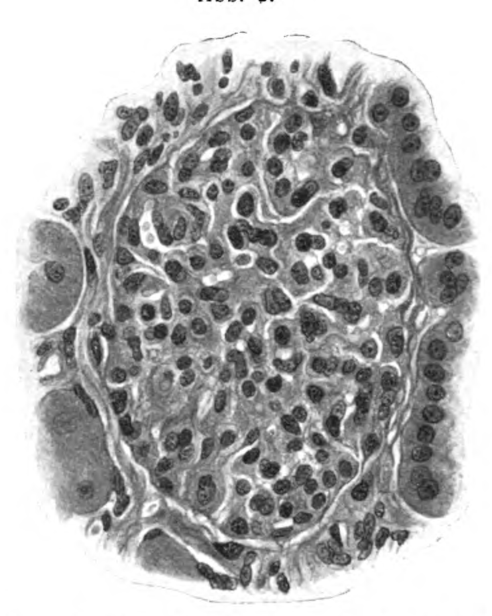


Abb. 2.



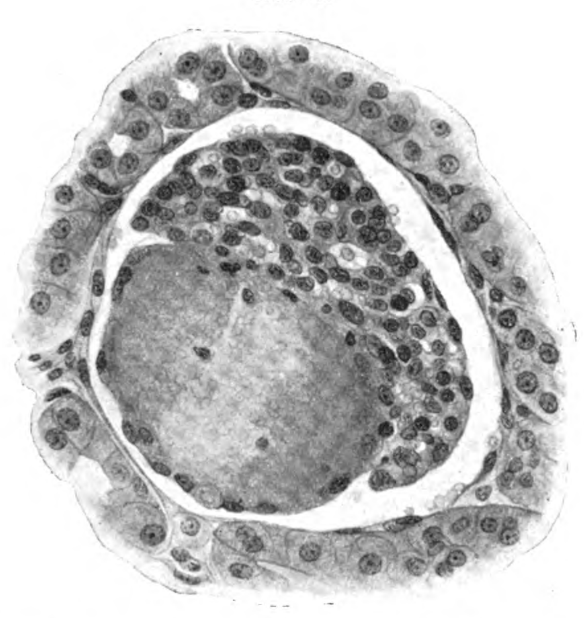
Versuch 28. Dasselbe Tier wie bei Abb. 1. Der Glomerulus ist in toto vergrössert, sehr zellreich, erfüllt völlig die Kapsel; deutliche Anämie.

compacte Masse der gedehnten Kapsel fast vollständig an und es finden sich im Kapselraum ausserdem nur spärliche, feinkörnige, mit Eosin färbbare geronnene Massen (Abb. 4). Das Exsudat enthält fast immer nur eine geringe Anzahl epithelialer und endothelialer Elemente, meist handelt es sich nur um fibrinöse Exsudation, so dass das Auftreten von Epithelhalbmonden kaum je zu sehen ist. In diesem Stadium findet sich bereits eine Beteiligung des Kapselendothels, indem dieses zu wuchern beginnt und auch die Kapsel schon an einzelnen Stellen verdickt erscheint, während an anderen Stellen eine homogene hyaline Schicht an das Kapselepithel grenzt.

In den weiteren Stadien schwindet das Exsudat aus der Mehrzahl der Glomeruli, deren Schlingen zum grossen Teile zugrunde gegangen sind und dadurch zu einer Verkleinerung der Glomeruli führen. An ihre

Stelle tritt ein mehr minder zellreiches Bindegewebe (Abb. 5). Der Glomerulus erscheint dann oftmals gegen die Umgebung nicht mehr

Abb. 3.



Versuch 62. $^{5}/_{4}$ ccm Urannitrat + 30 Tropfen Adrenalin innerhalb 19 Tagen. Hochgradige Blutung in den Glomerulus mit starker Compression der Schlingen.

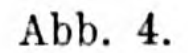
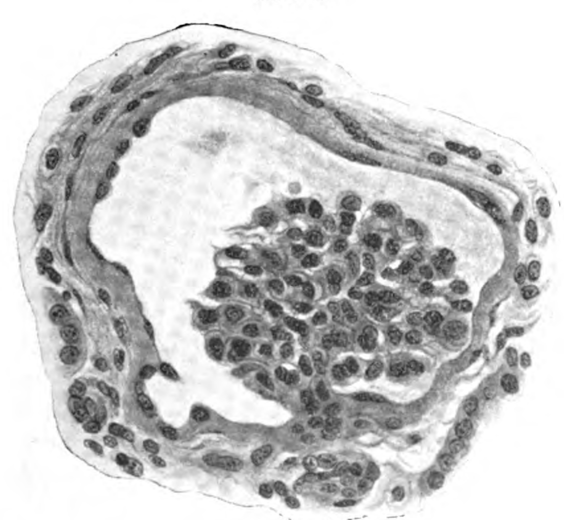


Abb. 4.



Versuch 62. Dasselbe Tier wie bei Abb. 3. Der stark vergrösserte Kapselraum enthält ein kernarmes Exsudat; der Kapselinhalt liegt an einer Stelle, an der bereits von der Kapsel her Gewebe einzuwachsen scheint; Exsudation zwischen die Kapselblätter.

deutlich abgrenzbar. Dieses Stadium ist also durch Organisation des Exsudats, hyaline Degeneration und Verdickung der Kapsel charakterisiert.



Neben diesen älteren Veränderungen findet man aber immer auch recente anderer Glomeruli, charakterisiert durch Blutungen in den Kapselraum, Compression der zellreichen Schlingen usw. Am tubulären Apparate findet man jene Veränderungen, die bereits von anderen Autoren, vor allem besonders genau von Suzuki, beschrieben wurden. Je mehr Glomeruli verändert sind, desto erschwerter ist die Entfernung der geschädigten und abgestossenen Epithelien. Als Ausdruck der functionellen Störung findet man Verfettung der erkrankten Tubuluszellen, die auch teilweise zerfallen, so dass Verfettungsherde zustande kommen. Im Bindegewebe findet man als Ausdruck des durch das Zugrundegehen des Parenchyms gesetzten Reizes Rundzellen führende Herde, die auch Plasmazellen enthalten

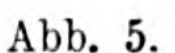


Abb. 5.



Versuch 62. Dasselbe Tier wie bei Abb. 3. Der sehr zellreiche Knäuelinhalt liegt der verdickten Kapsel allseitig an. Zellwucherung, wodurch bei a die Kapsel nicht deutlich abgrenzbar ist.

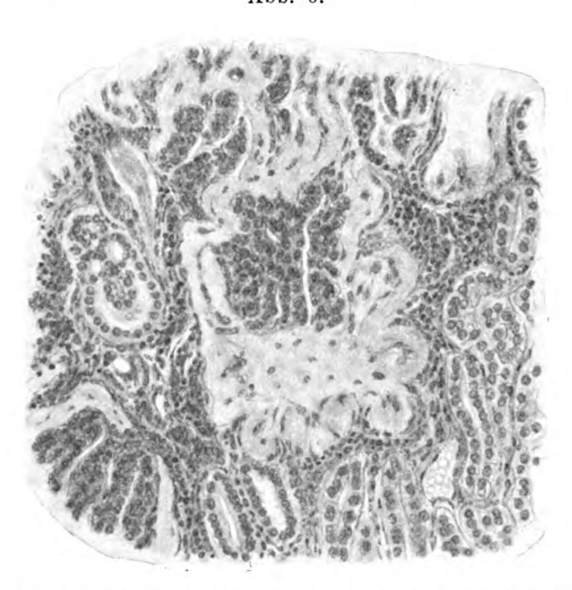
(welch letztere Zellart übrigens sich auch in vereinzelten erkrankten Glomerulis findet). Diese offenbar grösstenteils reparatorischen Vorgänge haben schliesslich Neubildung von Bindegewebe zur Folge, welches um so stärker hervortritt, je mehr von dem eigentlichen Parenchym zugrunde gegangen ist. In dem Masse, als die beschriebenen Vorgänge am glomerulären und tubulären Apparate zum Untergange des Parenchyms führen, entwickeln sich Schrumpfungsvorgänge. Schon makroskopisch sehen derartige Nieren wie chagriniert aus, die verfetteten Parenchymabschnitte verraten sich durch ihre gelbliche Färbung, die sich besonders an der Aussenseite deutlich abheben. Die verschmälerte Rinde ist reichlich von Bindegewebe durchzogen, die Tubuli, die den erkrankten Glomerulis angehören, atrophieren bzw. collabieren und an den Glomerulis selbst sieht man in grosser Ausdehnung Kapselverdickungen, adhäsive

Processe und hyaline Degeneration. Es resultieren so histologische Bilder, die der secundären Schrumpfniere analog zu setzen sind. An den grösseren Gefässen sieht man in einzelnen Fällen Verdickungen, in einem Falle fanden wir eine eigenartige wie myxomatös degenerierte Media.

Es gelingt also durch die combinierte Uran- bzw. Chrom-Adrenalinvergiftung nicht nur acute Schädigungen der Glomeruli mit ganz charakteristischen Veränderungen hervorzurufen, sondern auch chronische Nierenläsionen zu setzen, vorausgesetzt, dass die Tiere lange Zeit am Leben bleiben und ihnen so grosse Giftdosen verabreicht werden können.

Einer besonderen Erwähnung bedürfen noch die Veränderungen der kleinen Nierenarterien. Schon im subacuten Stadium sieht man Degenerationserscheinungen, die sich in erster Linie an den elastischen Fasern ab-

Abb. 6.



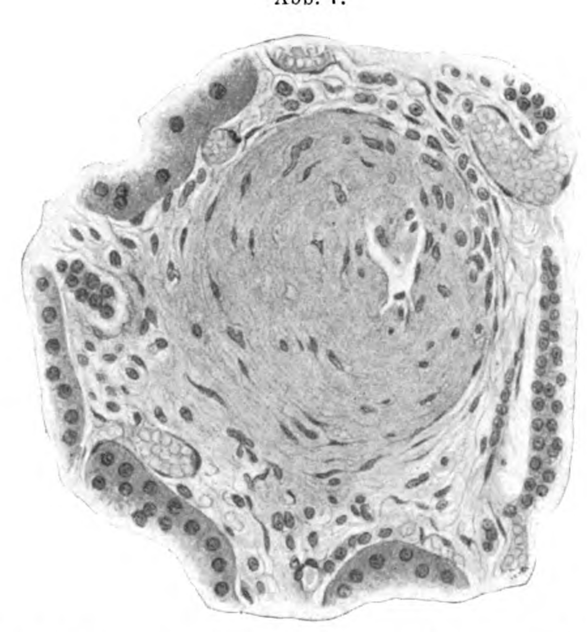
Versuch 51. Der Knäuelinhalt fast verschwunden; an seiner Stelle hyaline Massen und kernarmes Bindegewebe; interstitielle Entzündung.

spielen: Streckung derselben, teilweise körniger- und Querzerfall. In späteren Stadien erscheint besonders die Intima so stark verdickt, dass stellenweise das Lumen fast vollständig fehlt. An einzelnen Schrumpfnieren sehen die Gefässwände wie myxomatös verdickt aus. Es beteiligen sich also auch die kleinen Nierengefässe am pathologischen Processe.

Wenn wir die eben beschriebenen Nierenveränderungen mit den entsprechenden Stadien der acuten und chronischen Glomerulonephritis des Menschen vergleichen, so ist sicherlich eine Parallele gestattet. Das betrifft in erster Linie die Anfangsstadien des Processes, wie sie früher schon Löhlein, neuerdings wieder Fahr geschildert haben: das Verschwinden der Schlingengruppierung, ihr Plumpwerden, die Schlingenblähung, die relative Anämie (die wir aber gleich Fahr als nicht etwas unbedingt Charakteristisches für das Anfangsstadium halten), die Ausbildung eines oft hämorrhagischen Ergusses in den Kapselraum entspricht

den Anfangsstadien der menschlichen Nephritis. Die degenerativen Veränderungen am tubulären Apparate finden wir hier wie dort, dagegen möchten wir hervorheben, dass die in einzelnen Fällen ganz colossalen Blutergüsse in die Kapselräume mit consecutiver hochgradigster Compression der Schlingen und die offenbar dadurch bedingten Nekrosen bei der menschlichen Glomerulonephritis wohl nur ausnahmsweise gefunden werden dürften. Auch im zweiten Stadium, das beim Menschen durch die grosse Intensität der exsudativen Vorgänge, zu denen sich bereits Proliferationszustände gesellen, weiter durch stärkere Beteiligung der Kapseln am Entzündungsprocesse, sowie durch das Auftreten stärkerer interstitieller Vorgänge und durch ausgedehnte parenchymatöse Ver-

Abb. 7.



Versuch 16. Lebensdauer fast $1/2$ Jahr. Hyaline Umwandlung der Glomeruli in kugelartige Gebilde.

änderungen charakterisiert ist, lassen sich bei unseren experimentellen Nephritiden Analogien finden. Als Unterschied sei noch einmal hervorgehoben, dass sich bei der experimentellen Nephritis nur selten ausgesprochene Halbmondbildung auffinden lässt, sondern dass eher Formen zustandekommen, die sich der intracapillären Glomerulitis (Fahr) nähern. Diese Glomeruli können hierdurch ebenso wie beim Menschen vergrössert erscheinen und wir finden Verklebungen und bereits beginnende Hyalinisierung ebenso wie in den entsprechenden Stadien der menschlichen Nephritis. In diesem Stadium konnten wir aber noch nicht völlige Verödung der Glomeruli mit Umwandlung derselben in hyaline Kugeln sehen. Im letzten Stadium sahen wir ebenso wie bei der chronischen Glomerulonephritis des Menschen mit nur geringfügiger Granulierung, die Glomeruli in noch höherem Masse als vorher verödet, bei den nicht völlig ver-

ödeten starke Kapselverdickung ähnlich wie beim Menschen. Dagegen war es uns in unseren Fällen (Gefässverdickung) bis jetzt mit Ausnahme von einigen Tieren nicht möglich, mit Sicherheit eine sinnfällige Herzhypertrophie nachzuweisen; allerdings gibt es kaum eine Methode, die einwandsfrei beim Kaninchen eine vorhandene Massenzunahme des Herzens festzustellen imstande ist. In einer zweiten Serie von Untersuchungen werden wir über die Resultate der Wägungsmethode des Herzens bei nierenkranken Hunden berichten. Es sei aber noch hervorgehoben, dass wir in einzelnen Fällen nicht nur Flüssigkeitsergüsse in Pleura- und Peritonealraum sahen, sondern auch Oedem des Unterhautzellgewebes an den hinteren Extremitäten. Die hierher gehörigen Fragen müssen einer späteren Mitteilung vorbehalten bleiben, es soll nur erwähnt werden, dass die Infusion schwacher Säuren bei unseren nierenkranken Tieren zu Oedem, ja sogar Gesichtsödem, führte.

Wir wollen nunmehr untersuchen, inwieweit die vorher mitgeteilten acuten Befunde sich mit dem klinischen Verhalten der Tiere in Uebereinstimmung bringen lassen, möchten aber betonen, dass zum Studium der Klinik der Nierenerkrankungen das Kaninchen sicherlich nicht ein besonders geeignetes Tier darstellt. Besonders in den mehr subacuten und chronischen Stadien stehen die klinischen Befunde, wenigstens beim Kaninchen, bis jetzt nicht in klarem Abhängigkeitsverhältnisse vom anatomischen Verhalten. Hier liegt ein grosser Unterschied zwischen den klinischen und anatomischen Befunden insofern vor, als letztere sehr wohl im Gegensatze zu den ersteren Vergleichsmöglichkeiten mit der menschlichen Nephritis erlauben. Bloss in acuten Stadien entspricht der klinische Befund dem anatomischen. Bei der acut durchgeführten Vergiftung, wo es sich um Tiere handelte, die nur wenige Injectionen von Uran und Adrenalin erhalten hatten, entsprachen Hämaturie, Oligurie, Ausscheidung oft sehr beträchtlicher Eiweissmengen, Cylinderbildung, kurz vor dem Tode auftretende Anurie, die manchmal $1—1^1/_2$ Tage anhält, ferner Krampfzustände, die an urämische erinnern, Flüssigkeitsergüsse in den Pleuren und im Abdomen, seröse Durchtränkung des Unterhautzellgewebes der hinteren Extremitäten, die wir in einigen Fällen sahen, durchaus dem Bilde der hämorrhagischen Glomerulonephritis. Anders verhalten sich die Tiere bei den subacuten und chronischen Formen. So fiel es vor allem auf, dass, trotzdem sich bei der mikroskopischen Untersuchung die schweren Glomerulusveränderungen fanden, klinisch vor allem die Eiweissausscheidung modificierbar ist. Wird nämlich ein derartiges Tier durch nochmalige Urandarreichung sehr stark albuminurisch, so genügen eventuell trotz weiterer Darreichung von Uran wenige Tropfen von Adrenalin, um nicht nur die Eiweissausscheidung herabzusetzen, sondern auch die Diurese zu heben und das Tier in seinem Allgemeinverhalten zu bessern. Bei der Nekropsie finden sich aber deutliche Glomerulusveränderungen, gelegentlich auch ein acuter Nachschub der parenchymatösen Erkrankung. Wie diese Tatsache zu erklären ist, können wir nicht mit Sicherheit sagen. Wir müssen aber annehmen, dass ebenso wie in manchen Formen menschlicher Glomerulonephritis des zweiten Stadiums nur eine feinere Analyse der Function die Nieren-

schädigung aufdeckt und jede Eiweissausscheidung fehlen kann, auch hier durch die vicariierende, durch das Adrenalin zu erhöhter Tätigkeit gebrachte Function der noch intacten Glomeruli die Schädigung ausgeglichen wird. Ebensowenig können wir es bis jetzt erklären, warum eine sinnfällige Herzhypertrophie selbst bei weit fortgeschrittener Glomerulitis fehlt, obwohl auch derartiges beim Menschen beobachtet wird. Das Gleiche gilt von den Netzhautveränderungen. Während Oedeme in dem acuten Stadium bei der Uran-Adrenalin- weniger, bei der Chrom-Adrenalin-Intoxication des öfteren angetroffen werden, verlaufen die chronischen Formen ohne Oedeme sowohl bei gemischter gewöhnlicher Ernährung als auch bei Kochsalzzufuhr. Dagegen treten hier sofort Oedeme auf, auch Gesichtsödem, wenn man schwache Säurenlösungen, z B. $^1/_{10}$ Normalsalzsäure per os oder intravenös zuführt. Dieses Verhalten, das noch Gegenstand der Untersuchung bildet, scheint uns dafür zu sprechen, dass das Oedem nicht als directes Nierensymptom anzusprechen ist, sondern extrarenal bedingt ist, ein Standpunkt, den auch Volhard verteidigt. Von Wichtigkeit erscheint es uns aber, dass es möglich ist, durch Giftwirkung, nicht durch Bakterienwirkung, die Glomeruli so zu schädigen, dass chronische Krankheitsbilder der Niere resultieren.

Da es uns in dieser Mitteilung nur darum zu tun war darauf hinzuweisen, dass es durch Combination von Uran bzw. Chrom und Adrenalin möglich ist, Nierenprocesse hervorzurufen, die anatomisch sich sehr wohl mit der Glomerulonephritis des Menschen vergleichen lassen und die durch eine sehr einfache Technik zur Entwicklung gebracht werden können, so müssen alle weiteren Fragen aus der Lehre der Nephritis, soweit sie einem experimentellen Studium zugänglich sind, der Zukunft überlassen bleiben. Immerhin glauben wir nunmehr wenigstens eine sichere Basis für dieses Studium gefunden zu haben. Es wird sich zeigen, inwieweit die Ergebnisse der Functionsprüfung, die bis jetzt in pathologisch-anatomischer Weise ungeeignet veränderten Nieren vorgenommen wurde, zu Recht bestehen. Denn wir dürfen nicht ausser acht lassen, dass bis jetzt die experimentell vorgenommenen Functionsprüfungen an Nieren erfolgte, deren glomerulärer Apparat gar nicht oder nur ausnahmsweise, und dann nur in geringem Umfange, erkrankt war. Abgesehen von diesen Fragen wird es notwendig sein, die Beziehungen der menschlichen Nephritis zum Adrenalinstoffwechsel bzw. zur pathologisch veränderten Nebennierenfunction zu studieren.

Literaturverzeichnis.

1. Baehr, Ueber experimentelle Glomerulusnephritis. Zieglers Beitr. 1913. Bd. 55.
2. Christian, A glomerular lesion of experimental nephritis. Boston med. and surg. journ. 1908. Vol. 159.
3. Dickson, Report of the experimental production of chronic nephritis in animals by the use of uranium nitrate. Arch. of intern. med. 1909. Vol. 3.
4. Derselbe, A further report on the production of experimental chronic nephritis in animals by the administration of uranium nitrate. Ibidem. 1912. Vol. 9.
5. Ellinger, Studien über das Cantharidin und Cantharidin-Immunität. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901. Bd. 45.



6. Hess und Wiesel, Ueber die Wirkung von Adrenalin bei akuten experimentellen Nephropathien. Wiener klin. Wochenschr. 1913. Nr. 26.
7. Löhlrin, Ueber die entzündlichen Veränderungen der Glomeruli der menschlichen Nieren usw. Arbeiten aus d. pathol. Institut in Leipzig. 1906. 4.
8. Ophüls, Experimental chronic nephritis. Journ. of the American med. association. 1907. 48.
9. Derselbe, Experimental nephritis in guinea-pigs by subcutaneous injections of chromates. Proc. of the soc. for exp. biology and med. 1911. 9.
10. Derselbe, Experimental nephritis in rabbits by subcutaneous injections of chromates. Ibidem. 1911. 9.
11. Schlayer und Takayasu, Untersuchungen über die Function kranker Nieren. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1909. Bd. 98. 1910. Bd. 101.
12. Schlayer, Dasselbe. B. Chron. vaskul. Nephritiden. Ebenda. 1911. Bd. 102.
13. Schlayer und Hedinger, Experimentelle Studien über toxische Nephritis. Ebenda. 1907. Bd. 91.
14. Suzuki, Zur Morphologie der Nierensecretion usw. Jena 1912.
15. Takayasu, Ueber die Beziehungen zwischen anatomischen Glomerulusveränderungen und Nierenfunctionen bei experimentellen Nephritiden. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1907. Bd. 92.
16. Volhard und Fahr, Die Brightsche Nierenkrankheit. Berlin 1914.



IX.

Studie über die Chemie der Nierensteine[1]).

Von

Max Kahn, M. D., Ch. D., New York,

Director des Beth Israel Hospital, Chemisches Laboratorium.

Durch die Untersuchung von 22 Nierensteinen kam Rowlands[2]) zu folgenden Schlüssen: die Calculi bestehen fast ganz aus Calciumoxalat; Harnsäure fehlt fast immer oder kommt nur in ganz geringen Spuren vor; Phosphate sind in der Regel vorhanden.

Mackarell, Moore und Thomas[3]), die die Untersuchungen von Rowlands fortsetzten, fanden, dass die obigen Ergebnisse für den Calcium-Stoffwechsel bei Gicht- und verwandten Fällen zutreffend seien. Sie untersuchten 24 Steine und bestätigten Rowlands Beobachtungen. Auch empfahlen sie, die auf operativem oder sonstigem Wege erhaltenen Calculi immer zu analysieren und, wenn dieselben aus Calciumoxalat zusammengesetzt sich erweisen, den Patienten einer Behandlung mit Säuren und nicht einer Kur mit Alkalien, wie es sonst üblich war, zu unterwerfen.

Ich habe eine Reihe von 16 Calculi untersucht, die von Patienten des Mount-Sinai- und anderer Hospitäler von New York-City herrührten. Die Patienten waren Emigranten aus allen Teilen Europas, hauptsächlich aus Russland und Oesterreich. Die Lebensgeschichte dieser Patienten liess das Vorhandensein von Gicht oder Gichtdiathese nicht vermuten. Sie waren alle Leute der ärmeren Volksschichten, die in den überfüllten Mietskasernen von New York lebten und keinesfalls einer genussreichen Lebensweise oder dem Gebrauche von Wein und Ale ergeben waren.

Die von Rowlands und Moore erzielten Resultate sind ganz überraschend. In jedem Lehrbuche ist zu finden, dass die aus Harnsäure oder deren Salzen bestehenden Nierensteine am häufigsten vorkommen. Osler, Wood, Hammarsten, Halliburton, Wells, Allbutt usw. haben ja in verschiedenen Abhandlungen beständig behauptet, dass die Harnsäure und ihre Salze die häufigsten Bestandteile der Nierensteine seien. Die Chemie der Nephrolithen schien auch nach allen bis jetzt ausgeführten quantitativen Bestimmungen sichergestellt zu sein, und in der Tat bezweifelte ich die allgemeine Gültigkeit der von Mackarell,

1) Aus dem Laboratorium für biologische Chemie der Columbia University, College of Physicians and Surgeons, New York.

2) Rowlands, J. S., Biochem. Journ. 1908. Vol. III. p. 346.

3) Mackarell, W. W., Moore, B. und W. T. Thomas, Biochem. Journ. 1910. Vol. V. p. 161.



Moore und Thomas gemachten Angaben, als ich das erste Mal von den Abhandlungen dieser Autoren Kenntnis nahm.

Es ist von Interesse, sich die Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen zu vergegenwärtigen. In einer Reihe von 150 Fällen fand Brande[1]), dass 16 Calculi ganz aus Harnsäure bestanden, während die restlichen Steine nur wenig davon enthielten. Fourcroy und Vauquelin[2]) fanden Harnsäure bei einer grösseren Anzahl von 500, Pearson[3]) fand diese Säure bei der Mehrzahl von 300 Steinen. Henry gibt an, dass 158 von 187 Calculi einen Harnsäurekern enthielten. Bei 545 Steinen fand Utzmann[4]), dass 80,9 pCt. einen Harnsäurekern enthielten, während 5,6 pCt. aus Calciumoxalat bestanden. Jüngst wurden chemische Analysen von Morris, Israel und Johnson[5]) ausgeführt, wobei sich der Schluss ergab, dass die Harnsäure den überwiegenden Bestandteil ausmacht.

Joung[6]) sagt in Oslers „Modern Medicine“: „Die bis zur Neuzeit angewandten Verfahren zur quantitativen Analyse der Nierensteine waren so ungenau, dass sie zuweilen ganz irreführende Angaben lieferten“. Und weiter: „Die physikalischen Eigenschaften der Nierensteine sind sehr abweichend und in gewisser Hinsicht bezeichnend für deren Zusammensetzung; sie dienten auch vielen eher als die chemische Analyse als Criterium hinsichtlich der Natur der Nierensteine.“

In der Serie von 16 Fällen, die ich untersucht habe, konnten keine Schlüsse aus dem Aussehen und aus der Consistenz der Steine auf deren chemische Zusammensetzung gezogen werden. Einige, die ganz weich und leicht zerreibbar waren, bestanden fast ganz aus Calciumoxalat. Andere wieder, die weiss, irregulär und ausserordentlich hart waren, zeigten einen hohen Procentgehalt an Harnsäure. Die charakteristischen „Maulbeersteine“, Korallensteine und „jack-stone“ wurden in dieser Serie nicht mitgenommen.

Nach Rowlands haben die Grössenverhältnisse und der Bildungsprocess der Steine mehr zu tun mit der Härte oder Weichheit der Calculi, als mit deren chemischen Zusammensetzung.

Die Analysenmethoden.

Die folgenden Analysenmethoden sind mit denjenigen von Mackarell, Moore und Thomas fast identisch.

a) Die physikalischen Eigenschaften: Grösse, Form, Farbe und Dichte der Steine wurden notiert. Die Bestimmung der Härte oder Weichheit der Steine geschah einfach durch Zerquetschen, indem die zum Zerbrechen des Steines angewendete Kraft in Betracht gezogen wurde.

b) Die Murexidreaction auf Harnsäure wurde bei jedem Steine ausgeführt und sie fiel auch in allen Fällen positiv aus.

1) Brande, Hooper's Med. Dict. 1820.
2) Fourcroy und Vauquelin, Ann. d. chem. 1805. T. LVI. p. 258.
3) Pearson, Tr. Roy. Philosoph. Soc. 1798. Vol. XV. p. 59.
4) Ultzmann, citiert nach Hammarsten's Physiol. Chem. 1908.
5) Johnson, New York med. journ. 1905. Vol. LXXXVII. p. 209.
6) Joung, Osler's Modern Medicine. 1908. Vol. VI. p. 316.



c) Die chemische Zusammensetzung: der fein gepulverte Calculus wurde in einem trockenen Fläschchen (dessen Gewicht vorher bestimmt war) sorgfältig gewogen, alsdann in einem Ofen ca. 2 Stunden getrocknet und nachher wieder gewogen; der Gewichtsverlust wurde als Feuchtigkeit berechnet.

Quantitative Bestimmung der Harnsäure.

Eine der Quantität des verwendeten Steines entsprechende Menge wurde genau gewogen, in eine Porzellanschale gegeben, mit Chlorwasserstoffsäure (1,4) behandelt und so lange, bis noch etwas in Lösung ging, im Dampfbade erhitzt. Das Ganze wurde alsdann durch einen Goochtiegel filtriert, der Niederschlag gut gewaschen und bis zur Gewichtsconstanz 1–2 Stunden bei 100° C getrocknet; dieses Gewicht wurde festgestellt. Nun wurde der Inhalt des Goochtiegels zunächst mit conc. H_2SO_4 behandelt und nach Verdünnen der Säure mit n/20 Kaliumpermanganatlösung titriert. 1 ccm dieser Permanganatlösung entspricht 0,0075 g Harnsäure. Um genaue Resultate zu erzielen, wurde die angewendete Schwefelsäure, mit H_2O verdünnt, für sich einer Controlltitration unterworfen und die dabei verbrauchte Menge Permanganat von der vorigen Titration in Abzug gebracht.

Quantitative Bestimmung des Calciumoxalats.

Das nach der Behandlung des Calculus mit Salzsäure erhaltene Filtrat wurde zunächst mit dem Waschwasser des Rückstandes vereinigt und mit Ammoniumchlorid und Ammoniumhydroxyd im Ueberschusse versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde filtriert und sorgfältig gewaschen bis zum Verschwinden der Chlorreaction (durch Silbernitrat). Das Filtrat und Waschwasser wurden nun zum Sieden erhitzt und so lange mit oxalsaurem Ammon versetzt, als noch eine Fällung stattfand. Der Niederschlag blieb 24 Stunden lang stehen, bis er sich vollständig absetzte. Die Flüssigkeit wurde alsdann abfiltriert und der Niederschlag gut gewaschen, so dass er frei von Chloriden war, die sonst bei der Permanganattitration störend sein könnten. Der Niederschlag wurde zunächst mit wenig heissem Wasser, alsdann mit 10 proc. Schwefelsäure und dann wiederum mit heissem Wasser vom Filter in ein Becherglas gespült. Das Ganze wurde nun gemischt, abgekühlt und auf 1000 ccm gebracht. Davon wurden 50 ccm abpipettiert und bei einer Temperatur von 65° C mit n/20 Kaliumpermanganatlösung titriert. 1 ccm dieser Lösung entspricht 0,0019 mg Calcium oder 0,00608 mg Calciumoxalat.

Quantitative Bestimmung des Gesamtstickstoffes.

Eine andere Portion des Steines wurde gewogen, in einen Kjeldahlkolben gegeben und der Gesamtstickstoff nach Kjeldahl bestimmt.

Quantitative Bestimmung der Phosphate.

Die Phosphate wurden als Phosphorpentoxyd berechnet nach der folgenden Methode: Eine gewogene Menge des gepulverten Steines wurde in einen Kjeldahlkolben und mit 20 ccm eines Gemisches von gleichen Teilen conc. Schwefelsäure und conc. Salpetersäure versetzt. Der



Kjeldahlkolben mit Inhalt wurde dann bis zur Entfärbung erhitzt, was gewöhnlich 35 Minuten in Anspruch nahm. Es wurden nun 5 Tropfen rauchender Salpetersäure zugesetzt und wieder bis zur Entfärbung erhitzt. Der Inhalt des Kolbens wurde alsdann abgekühlt und mit Wasser verdünnt. Das Ganze wurde zunächst mit Ammoniumhydroxyd neutralisiert und dann wieder mit conc. Salpetersäure angesäuert. Das Gemisch wurde alsdann in ein Becherglas gegeben und mit 50 ccm 60 proc. Ammoniumnitrat- und 25 ccm 10 proc. Ammoniummolybdatlösung versetzt. Nach 12—24 stündigem Stehenlassen bei 60° C wurde filtriert. Der Niederschlag wurde mit Ammoniumhydroxyd gelöst, dann 10 ccm conc. Salzsäure zur Lösung gegeben und das Ganze mit 25 ccm Magnesiamixtur versetzt. Nach einer Pause von 15 Minuten wurde Ammoniumhydroxyd im Ueberschuss zugegeben und das Gemisch alsdann 24 Stunden stehen gelassen. Der abgesetzte Niederschlag wurde in einem gewogenen Goochtiegel filtriert, geglüht und aus dem Gewichte des Magnesiumpyrophosphats dasjenige des Phosphorpentoxyds berechnet.

Die Mehrzahl der untersuchten Steine war hauptsächlich aus Calciumoxalat zusammengesetzt. Der Procentgehalt an Calciumoxalat schwankt zwischen 29,5 und 94,7 pCt. Die physikalische Beschaffenheit und die Dichte eines Steines waren nicht bezeichnend für seine chemische Constitution. Der eine mit 94,7 pCt. Calciumoxalat war ein Ureterstein, braun in Farbe, sehr unregulär in Gestalt, sehr weich und brüchig. Der Stein mit 29,5 pCt. Calciumoxalat war sehr hart, dunkelbraun in Farbe, spheroidal, mit vielen unregulären Vorsprüngen, der einzige Stein, der als „Maulbeerstein" bezeichnet werden kann, und enthielt 7,46 pCt. Harnsäure und 56,2 pCt. Phosphorpentoxyd.

Alle Steine zeigten die Murexidreaction, so dass die Harnsäure oder deren Salze in jedem Falle zugegen waren. Die von Rowlands und später von Mackarell, Moore und Thomas aufgestellte Behauptung, dass die Harnsäure in der Regel in urinären Calculi nicht vorkommt, muss also modificiert werden. Wenn sie (die Harnsäure) auch gewöhnlich in nur sehr geringen Mengen sich vorfindet, muss doch ihre Anwesenheit anerkannt werden. Die gefundenen Mengen Harnsäure schwanken zwischen 40,6 und 0,2 pCt. Nichtsdestoweniger sind die gewöhnlich sich vorfindenden Mengen Harnsäure sehr gering im Vergleich zum Calciumoxalat. Der urinäre Calculus, der so genau in den Lehrbüchern beschrieben wird, ist eine ganz seltene Erscheinung im quantitativen Laboratorium. Die als Harnsäure berechnete Gesamtstickstoffbestimmung übertraf selten die Menge Harnsäure, die nach der von Moore angewendeten Methode gefunden war.

Phosphate wurden in fast allen Calculi gefunden und in einigen Steinen war der Procentgehalt an Phosphaten sehr hoch. Carbonate wurden nicht gefunden. Das stimmt gut mit Rowlands überein, der Phosphate in Spuren in fast allen Steinen vorgefunden hat, Carbonate aber nur in 2 von 22 Fällen.

Eine der von Mackarell, Moore und Thomas aus der Tatsache, dass sie keine Harnsäure in den Nierensteinen vorfanden, abgeleiteten Folgerungen ist, dass Gicht eine Krankheit ist, die im Mangel des



Calciumstoffwechsels ihre Ursache hat, und dass eher dieser Mangel, als die Störung in der Harnsäureausscheidung behandelt werden muss.

Diese Annahme ist nicht berechtigt. Die Nierensteine sind nicht immer, selbst nicht in der Regel, durch Gicht verursacht. Die Tatsache, dass Gichtkranke mitunter auch an Blasengries leiden, kann nicht als Beweis dafür dienen, dass eine Störung in der Harnsäureausscheidung auch mit Podagra in causalem Zusammenhange steht.

Sir William Roberts[1]) meint, dass die Annahme, Gichtkranke leiden beständig an Calculuskrankheiten, und dass die Patienten, die an Nephrolithiasis leiden, auch mit Gicht behaftet seien, eine irrige ist. In manchen Gegenden Indiens sind Blasengries im Urin und Nierensteine ganz häufige Leiden, Gicht oder Gichtdiathesis aber sind unbekannt. In Norfolk[2]) sind Calculuskrankheiten sehr häufig, während Podagra selten vorkommt. Ein Gegenstück bilden andere Teile Englands. Wie Fagge[3]) behauptet, sind dort gewisse Gegenden vorhanden, in welchen Reisende (nicht Gichtkranke) Lithiasis bekommen und nur beim Verlassen der Gegend geheilt werden.

Einzelheiten über die Analysen der 16 Calculi.

Die beigefügten Tabellen enthalten die gewonnenen Resultate. Eine kurze Geschichte (soweit erhältlich war) eines jeden Patienten und eine makroskopische Beschreibung eines jeden Steines sind ebenfalls beigegeben.

Calculus 1. Kurze Beschreibung: Der Stein bestand aus zwei Teilen. Ein jeder Teil war unregulär semilunar, sehr hart, weiss und glatt. Der Stein wog 12,0466 g.

Chemische Untersuchung: In 0,942 g des gepulverten Steines waren 0,3532 g Calciumoxalat oder 37,4 pCt. und 0,034 g Harnsäure oder 3,59 pCt. Er enthielt 51,59 pCt. Phosphorpentoxyd. 0,7569 g des Steines ergaben 0,3898 g Phosphorpentoxyd.

Calculus 2. Geschichte: Pat. C. J. vom Mount-Sinai-Hospital. Der Stein wurde mir von Dr. Morris H. Kahn geliefert. Ein Ureterstein. Die Pat. hatte charakteristische Nierenkoliken und wurde durch Dr. Brettauer operiert. Sie war eine geborene Russin.

Kurze Beschreibung: Kleiner irregulärer Stein, sehr brüchig und weich, braun in Farbe.

Chemische Untersuchung: Der Stein wog 0,5114 g, davon waren 0,0210 g Feuchtigkeit, so dass der getrocknete Stein 0,4904 g wog. Die Feuchtigkeit machte 4,1 pCt. aus. Von 0,1399 g des Steines wurden 0,13254 g oder 94,7 pCt. Calciumoxalat erhalten, und 0,003075 g Harnsäure oder 2,1 pCt. Der Betrag an Phosphorpentoxyd von 0,1174 g war 0,0061 g oder 5,3 pCt.

Calculus 3. Geschichte: Der Stein wurde mir von Dr. M. H. Kahn gegeben. Der Pat. war in Mount-Sinai-Hospital, litt an Schmerz- und Hämaturieanfällen. Keine Gichtanamnese. Der Stein wurde durch Nephrotomie herausgeschnitten.

Kurze Beschreibung: Sehr harter Stein mit spitzen Vorsprüngen. Er war dunkelbraun in Farbe und unregelmässig spheroidal.

Chemische Untersuchung: Der Stein wog 13,982 g, in getrocknetem Zustande 13,6805 g, die Feuchtigkeit betrug also 2,1 pCt. Betrag an Calciumoxalat von

1) Roberts, Allbutt's System of Medicine.
2) Jalloly, Tr. Roy. Philosoph. Soc. 1839. Vol. LXXXIX. p. 149.
3) Fagge, citiert nach Osler's Modern Medicine.



1,015 g war 0,2888 g oder 29,5 pCt. Von derselben Menge des Steines wurden 0,07575 g Harnsäure oder 7,46 pCt. erhalten. Die Phosphate überwogen die anderen Bestandteile: 1,3971 g des Steines ergaben 0,78212 g Phosphorpentoxyd oder 56,2 pCt.

Calculus 4. Klinische Geschichte unbekannt. Pat. L. M., Israelit von der ärmeren Bevölkerung, wanderte nach den Vereinigten Staaten aus. Der Stein wurde mir von Dr. M. H. Kahn gegeben.

Kurze Beschreibung: Der Stein war dreieckig in Gestalt, glatt, hart, grau in Farbe und von regelmässiger Form.

Chemische Untersuchung: Getrocknet wog der Stein 0,5940 g. Gewichtsverlust beim Trocknen 0,0069 g = 1,08 pCt. Feuchtigkeit. In 0,2340 g des Steines wurden 63,4 pCt. Calciumoxalat und 40,06 pCt. Harnsäure gefunden. In 0,1256 g des Steines waren 7,3 pCt. Phosphorpentoxyd.

Calculus 5. Geschichte: Pat. A. S., männlich, vom Mount-Sinai-Hospital. Lange Geschichte von Schmerzen, Hämaturie, Pyurie und endlich Sepsis. Am Pat. wurde Nephrektomie vorgenommen. Der Stein wurde mir von Dr. M. H. Kahn gegeben.

Kurze Beschreibung: Der Stein war in mehrere Teile zerbrochen. Er war glatt mit unregelmässigen Facetten, weisslich-gelb in Farbe und sehr hart.

Chemische Untersuchung: Der getrocknete Stein wog 14,9483 g, Gewichtsverlust beim Trocknen 0,0477 g = 0,23 pCt. Feuchtigkeit. Der Stein war fast ganz aus Calciumoxalat zusammengesetzt: 94,1 pCt. Harnsäure war 0,2 pCt. und Phosphorpentoxyd 6,1 pCt.

Calculus 6. Geschichte: Der Stein war aus der vorderen Niere desselben Pat. A. S. (5). Es wurde Nephrotomie ausgeführt.

Kurze Beschreibung: Der Stein war sehr klein, glatt, fest und gelblich-weiss in Farbe.

Chemische Untersuchung: Der Stein wog 2,4505 g. Die Feuchtigkeit betrug 3,2 pCt. Es ist von Interesse zu bemerken, dass dieser Stein, herrührend vom selben Pat. wie Calculus 5, 72,3 pCt. Calciumoxalat und 23,6 pCt. Harnsäure enthielt. Es ist eine bemerkenswerte Erscheinung, wenn eine diathetische Störung in ursächlichem Zusammenhang mit Nierensteinen stehen sollte. Die Menge Phosphorpentoxyd betrug 4,3 pCt.

Calculus 7. Eine Krankheitsgeschichte des Pat. war nicht vorhanden.

Kurze Beschreibung: Der Stein war glatt, rund und hart. Er war flach und gelb.

Chemische Untersuchung: Getrocknet wog der Stein 6,0971 g. Die Feuchtigkeit betrug 1,3 pCt. In 0,4163 g des Steines war 0,385 g Calciumoxalat oder 90,5 pCt. und 0,374 g Harnsäure oder 9,01 pCt. Der Phosphorpentoxydbetrag war 0,5 pCt.

Calculus 8. Keine Krankheitsgeschichte des Pat.

Kurze Beschreibung: Glatter, weisser und harter Stein.

Chemische Untersuchung: Der Stein wog 4,0349 g. Feuchtigkeit war 0,04 pCt. In 0,5914 g des Steines war 91,7 pCt. Calciumoxalat und 1,01 pCt. Harnsäure. Phosphorpentoxyd war 6,4 pCt.

Calculus 9. Der Stein wurde mir von Dr. J. Rosenbloom gegeben. Keine Geschichte des Pat.

Kurze Beschreibung: Ein sehr harter und unregelmässiger Stein. War gelblich-weiss in Farbe.

Chemische Untersuchung: Der Stein wog 5,7725 g. Die Feuchtigkeit betrug 0,1324 g oder 0,02 pCt. 0,9133 g des Steines lieferten 0,86023 g Calciumoxalat



oder 94,2 pCt. und 0,0164 g oder 1,8 pCt. Harnsäure. Von 0,2784 g des Steines wurde 0,01281 g Phosphorpentoxyd oder 4,6 pCt. erhalten.

Calculus 10. Pat. S. S. vom Mount-Sinai-Hospital. Der Stein wurde mir von Dr. M. H. Kahn geliefert.

Kurze Beschreibung: Grosser, weisser Stein. Er war sehr hart, so dass er mit einem Stössel zerbrochen werden musste. Er war sehr rauh und sehr unregelmässig. Bestand aus drei Stücken.

Chemische Untersuchung: Der Stein wog 2,8904 g. Er enthielt 81,6 pCt. Calciumoxalat, 9,3 pCt. Harnsäure und 9,5 pCt. Phosphorpentoxyd.

Calculus 11. Keine Krankheitsgeschichte des Pat.

Kurze Beschreibung: Grosser, weisser Stein. War sehr hart, musste mit einem Stössel zerbrochen werden. Er war sehr rauh und sehr unregelmässig und bestand aus drei Stücken.

Chemische Untersuchung: Der Stein wog 15,9125 g. Aus 0,3136 g des Steines wurde 0,2314 g oder 73,8 pCt. Calciumoxalat und 0,0235 g oder 7,5 pCt. Harnsäure erhalten. Phosphorpentoxyd wurde 20,1 pCt. gefunden, d. h. 0,4182 g des Steines gaben 0,08405 g Pentoxyd.

Calculus 12. Krankheitsgeschichte: Pat. war im Mount-Sinai-Hospital; war ein New Yorker Immigrant. Geschichte von Nierensteinsymptomen. Der Stein wurde mir von Dr. M. H. Kahn gegeben.

Kurze Beschreibung: Der Stein war braun, hell, weich, glatt, gleichmässig und oval in Gestalt.

Chemische Untersuchung: Der Stein wog 0,9329 g. Die Feuchtigkeit betrug 0,0041 g. 0,2179 g des Steines lieferten 0,17919 g Calciumoxalat = 80,4 pCt. und 0,0224 g Harnsäure = 10,3 pCt. 0,1745 g des Steines gaben 0,01137 g Phosphorpentoxyd = 6,5 pCt.

Calculus 13. Krankheitsgeschichte: Ureteraler Stein, der mir von Dr. M. H. Kahn gegeben wurde. Wurde durch Nephrotomie herausgenommen.

Kurze Beschreibung: Der Stein lag in drei kleinen Stücken vor. Ein glatter, dunkler, runder Calculus, von ausserordentlicher Härte.

Chemische Untersuchung: Der Stein wog 0,1612 g und bestand aus 91,3 pCt. Calciumoxalat, 2,46 pCt. Harnsäure und 5,23 pCt. Phosphorpentoxyd.

Calculus 14. Keine Krankheitsgeschichte des Pat. Der Stein wurde mir von Dr. M. H. Kahn gegeben.

Kurze Beschreibung: Der ganze Stein war rund, unregelmässig, mit spitzigen Vorsprüngen, von der Grösse einer Walnuss. Das untersuchte Stück war weiss wie Kalk, eher brüchig, obwohl in den Flächen fest und sehr unregelmässig.

Chemische Untersuchung: Der ganze Stein wurde nicht gewogen. Das analysierte Stück wog 1,6064 g, wovon 0,0016 g Feuchtigkeit war. Von 0,2467 g des gepulverten Steines war 0,17318 g Calciumoxalat oder 70,2 pCt. und 0,0298 g oder 12,1 pCt. Harnsäure. Phosphorpentoxyd war in der Menge von 16,9 pCt. vorhanden.

Calculus 15. Krankheitsgeschichte: Aus der Niere post mortem von Dr. J. Rosenbloom herausgenommen. Keine klinische Geschichte des Pat.

Kurze Beschreibung: Der Calculus war dunkelbraun, in mehrere Stücke zerbrochen und wie die Pelvis der Niere gestaltet. War sehr hart und zackig.

Chemische Untersuchung: Der Stein wog 12,3471 g, davon 0,3 pCt. Feuchtigkeit. Das untersuchte Stück gab 90,37 pCt. Calciumoxalat, 3,4 pCt. Harnsäure und 6,21 pCt. Phosphorpentoxyd.



Calculus 16. Keine Krankheitsgeschichte des Pat. Der Stein wurde mir von Dr. Rosenbloom gegeben.

Kurze Beschreibung: Grau-weisser, brüchiger Stein, rund mit einigen Vorsprüngen. Er zerbröckelte sehr leicht beim leisesten Druck.

Chemische Untersuchung: Der Stein wog 9,7621 g. Die Feuchtigkeit betrug 3,1 pCt. 0,2317 g des Steines lieferten 0,2114 g Calciumoxalat = 91,3 pCt. Der Betrag an Harnsäure von derselben Menge des Steines war 0,0156 g oder 7,2 pCt. Phosphorpentoxyd war 2,1 pCt.

Procenttabelle der Bestandteile der Calculi.

Nummer	Gewicht	Feuchtigkeit in pCt.	Ca-Oxalat in pCt.	P-Pentoxyd in pCt.	Harnsäure in pCt.	Gesamtstickstoff in pCt.
1	12,0446	6,11	37,4	51,59	3,59	0,91
2	0,5114	4,1	94,7	5,3	2,1	1,2
3	13,982	2,1	29,5	56,2	7,46	4,2
4	0,6009	1,08	63,4	7,3	40,06	27,3
5	14,998	0,23	94,1	6,1	0,2	1,3
6	2,4505	3,2	72,3	4,3	23,6	12,9
7	6,175	1,3	90,5	9,01	0,5	4,21
8	4,0349	0,04	91,7	6,4	1,01	0,76
9	5,7725	0,02	94,2	4,6	1,8	1,02
10	2,8904	0,15	81,6	9,5	9,3	3,72
11	15,9125	0,4	73,8	20,1	7,5	3,1
12	0,9329	0,43	80,4	6,5	10,3	4,62
13	0,1612	0,05	91,3	5,23	2,46	1,09
14	1,6064	0,099	70,2	16,9	12,1	4,3
15	12,3471	0,3	90,37	6,21	3,4	2,58
16	9,7621	3,1	91,3	2,1	7,2	5,81

In ihren Abhandlungen behaupten Mackarell, Moore und Thomas, dass Gichttophi wohl fast ganz aus Calciumoxalat bestehen, im Gegensatz zu der vorherrschenden Meinung, dieselben seien aus Salzen der Harnsäure zusammengesetzt. Sie besassen kein Tatsachenmaterial und ihre Behauptung war eine rein hypothetische. Ich war in der Lage, die Zusammensetzung von drei Tophi zu erforschen — zwei aus dem Ohrläppchen und eins aus einer gichtischen Ablagerung in einem Gelenke. Diese Concretionen lagen allerdings in solchen kleinen Mengen vor, dass eine quantitative Untersuchung nicht vorgenommen werden konnte. Ich führte deshalb nur die Murexidreaction aus, und sie lieferte in allen diesen drei Fällen ein negatives Ergebnis. H. Matthes und E. Ackerman[1]) untersuchten später eine sehr grosse gichtische Concretion und fanden, dass sie 46,7 pCt. Feuchtigkeit und 41,7 pCt. Trockensubstanz enthielt und dass in letzterer 76,72 pCt. harnsaures Natrium war. Diese Untersuchung stimmt ganz mit den Beobachtungen von Wollaston überein, der als erster festgestellt hat, dass gichtische Tophi meistens aus Natrium- und Ammoniumbiurat zusammengesetzt sind und nicht aus Calciumcarbonat, wie man damals allgemein glaubte.

1) H. Matthes und F. Ackerman, Chemisches Centralbl. 1909. Bd. 80. S. 1496.



Schlussfolgerungen.

1. Die grosse Mehrzahl der Nierensteine besteht aus Calciumoxalat; zuweilen ist dieses Calciumsalz der alleinige Component des Steines.

2. Harnsäure und ihre Salze werden in kleinen Mengen in allen Nierensteinen gefunden; es ist aber eine Seltenheit, einen Stein zu finden, der hauptsächlich aus Harnsäure oder Uraten bestehen soll.

3. Gestalt, Farbe, Dichte usw. eines Steines bilden kein Kriterium hinsichtlich seiner chemischen Zusammensetzung.

4. Gichtische Tophi sind nicht immer aus Harnsäure oder deren Salzen zusammengesetzt. Die Murexidreaction mit den drei untersuchten Concretionen fiel beständig negativ aus.

Diese Untersuchungen wurden im Laboratorium des Herrn Prof. William J. Gies ausgeführt, dem ich meinen aufrichtigen Dank für seine freundliche Hilfe und Ratschläge ausspreche. Auch bin ich den Herren DDr. Jacob Rosenbloom und Morris H. Kahn sehr verpflichtet, die mir freundlichst das Material für die chemischen Versuche verschafften.

Vorschläge für die Behandlung der Nephrolithiasis.

Es ist vielfach üblich, alkalische Lösungen für die Behandlung der mit Steinkrankheit behafteten Patienten zu empfehlen. Wegen ihrer vermeintlichen wundervoll lösenden Wirkung auf Nierenconcretionen waren die Lithiumsalze in hohem Ansehen. Whyte und Deften betrachteten die alkalischen Flüssigkeiten als wahre Lösungsmittel der Nierensteine. Hoffmann, Springsfield, Alston, Leger u. a. empfahlen alkalische Behandlung für Nephrolithiasis. Morgagni, der an Blasengries gelitten hat, wandte als Heilmittel eine halbe Drachme Kaliumcarbonat an. „Die Säure in seinem Urin wurde neutralisiert, die Schmerzen in den Lenden liessen nach, sein Urin war weniger beschwert und zuletzt wurde darin Pottasche im Ueberschusse gefunden.“ Aus Pepys Tagebuche entnehmen wir folgende Procedur der Behandlung der Steine: „Und in der Saison werden wir nach Tunbridge Wells gehen, um das Wasser zu trinken und von unserem Blasengriesleiden ganz los zu werden, dessen Ende wir durch Einnahmen kleiner Dosen Terpentins herbeigeführt haben.“ Noch heutzutage ist es üblich, dass ein jeder, der es sich leisten kann, nach Bade- und Trinkwaserkurorten geht, um die alkalischen Wässer gegen Gicht und Blasengries einzunehmen. Wir betrachten es als absurd, sich vorzustellen, dass die Mengen Alkalimetall, die die Niere im Urin ausscheidet, ausreichend wären, um auch nur eine theoretische Lösung der Steinconcretionen auszuüben.

Die Tatsache, dass, wie gezeigt wurde, die Mehrzahl der Nierensteine aus unlöslichen Calciumsalzen und nicht aus Harnsäure oder deren Salzen zusammengesetzt sind, muss uns notgedrungen die Notwendigkeit einer Aenderung in der Therapie der Nierensteine nahe bringen. Die therapeutischen Massregeln für die Behandlung unlöslicher Calciumsalzconcretionen sind vollständig verschieden von denjenigen, die für Harnsäure angewendet werden. Die gebräuchliche antacide Behandlung ist



der angezeigten gerade entgegengesetzt, denn während Harnsäure und ihre sauren Salze in alkalischen Medien löslich und in sauren unlöslich sind, verhalten sich Calciumoxalat und -phoshat genau umgekehrt, indem sie sich in einem alkalischen Mittel ausscheiden und in einem sauren in Lösung gehen.

Ich bin deshalb zum Schluss gekommen, dass alle durch Operation oder sonstwie erhaltenen Calculi einer Analyse unterworfen werden müssen und dass, wenn sie sich aus Calciumsalzen zusammengesetzt erweisen, keine antacide Behandlung zur Anwendung kommen sollte, die nur geeignet wäre, ein schnelleres Wachstum oder die Möglichkeit dazu herbeizuführen; es ist vielmehr angezeigt, in solchem Falle es mit einer Säure-Kur zu versuchen.



X.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Jena.

Ueber den Einfluss von Chloriden auf die Resorption von Sulfatlösungen im Dünndarm.

Von

H. Kionka.

Ueber die Resorption von Salzlösungen im Dünndarm sind unter meiner Leitung im hiesigen Institut seit Jahren eine Reihe von Untersuchungen angestellt worden. Zunächst stellte ich (1) gemeinsam mit Kolb (2) an isotonischen Lösungen fest, wie sich bei einem Gemisch verschiedener Salze die einzelnen Ionen in ihrer Resorbierbarkeit beeinflussen. Ausserdem wurden von Frey (3) Versuche über die Resorption von verschiedenen Salzlösungen und von Zuckerlösungen angestellt. Bolgar (4) untersuchte die Resorption der Bromide, Lindig (5) die der Ca-Salze. Die weiteren Untersuchungen beschäftigten sich mit der Frage nach der schnelleren oder langsameren Resorption von Sulfatlösungen, und zwar untersuchte Weise (6) die Verhältnisse der Resorption von hypertonischen Natrium- und Magnesiumsulfatlösungen bestimmter Concentration und von Gemischen beider Salze, Cobet (7) die Bittersalzresorption bei steigender Concentration.

Bei letzterer Untersuchungsreihe wurden auch Lösungen geprüft, denen eine kleine Menge Kochsalz zugesetzt war. Auch Weise hatte schon einige derartige Versuche angestellt und dabei zeigte sich, dass sowohl die Vorgänge der Resorption wie vor allen Dingen das Verhalten der Darmschleimhaut eine wesentliche Beeinflussung durch den Gehalt auch nur verhältnismässig geringer Kochsalzmengen erleiden.

Diese Frage ist aber von grosser praktischer Bedeutung, führen wir doch therapeutisch fast immer Salzgemische, niemals reine Sulfate als Abführmittel dem Körper zu. Nur selten gibt man unvermischtes Bittersalz oder Glaubersalz. Meist verwendet man das alkalische Glaubersalz-Kochsalzgemisch, welches als künstliches Karlsbader Salz (Sal Carolinum facticium) officinell ist, oder man lässt Bitterwasser trinken.

Die Bitterwässer enthalten aber alle mehr oder weniger grosse Mengen von Kochsalz. Es schien mir daher wünschenswert, noch einmal genauer die Frage zu untersuchen, wie sich denn die Resorption von Sulfatlösungen im Dünndarm bei Anwesenheit von verschiedengrossen Kochsalzmengen gestaltet.

Die Versuchsanordnung bei diesen Versuchen war dieselbe, wie die in früheren aus dem Institut hervorgegangenen Arbeiten angewandte:

Hunden mittlerer Grösse, welche vor dem Versuch mindestens 24 Stunden gehungert hatten, wurde in Morphium-Aethernarkose die



Bauchhöhle in der Linea alba eröffnet und der Dünndarm hervorgehoben. Zwei möglichst gleich lange Darmschlingen wurden isoliert abgebunden und in jede 50 ccm der auf ihre Resorption zu prüfenden Flüssigkeit auf Körpertemperatur erwärmt eingelassen. Danach wurde der Darm reponiert und die Wunden durch Nähte geschlossen. Nach $^1/_2$ Stunde, während welcher der Hund in Aethernarkose ruhig gehalten wurde, wurde das Tier durch Inhalation hochconcentrierter Chloroformdämpfe getötet, die Bauchhöhle wieder eröffnet und der Darm vom Mesenterium wieder abgetrennt. Die isolierten Darmschlingen wurden entleert, gewaschen und gemessen. Das Volumen der zurückerhaltenen Flüssigkeit wurde gemessen und ihr Gefrierpunkt nach der Beckmannschen Methode bestimmt. Die benutzten Darmteile wurden alsdann in der ganzen Länge aufgeschnitten und die Schleimhaut auf ihren Zustand geprüft bzw. mikroskopisch untersucht.

Die chemische Untersuchung erstreckte sich auf die Bestimmung des Sulfates, des Chlors und manchmal auch des Magnesiums.

Das Sulfat wurde mit $BaCl_2$ als $BaSO_4$ in angesäuerter Lösung heiss gefällt und absetzen gelassen. Die klare Flüssigkeit wurde durch ein Filter abgegossen, der Niederschlag durch Decantieren ausgewaschen, dann quantitativ aufs Filter gebracht, getrocknet, stark durchgeglüht und gewogen. Die gefundene Menge $BaSO_4$ wurde auf SO_4-Ionen umgerechnet.

Zur Chlorbestimmung wurde das Filtrat in einer Porzellanschale mit Salpeter und etwas Soda versetzt, über dem Wasserbade eingedampft und der Trockenrückstand über dem Dreibrenner so lange erhitzt, bis die entstehende Schmelze vollkommen weiss geworden war. Nach dem Erkalten wurde die Schmelze mit Wasser und chlorfreier Salpetersäure gelöst und das Chlor durch Titration nach Volhard bestimmt.

Das Magnesium wurde nach Zusatz von $(NH_4)OH$ und $(NH_4)Cl$ mit Na_2HPO_4 als $(NH_4)MgPO_4$ gefällt. Der Niederschlag wurde nach zwölfstündigem Stehen vollständig auf ein Filter gebracht und mit $2^1/_2$ proc. Ammoniaklösung ausgewaschen und getrocknet. Der trockene Niederschlag wurde vom Filter losgelöst und zusammen mit der Asche des in der Platinspirale verbrannten Filters im Tiegel geglüht und als $Mg_2P_2O_7$ gewogen. Die gefundene Menge $Mg_2P_2O_7$ wurde auf Mg-Ionen umgerechnet.

In bezug auf Einzelheiten und zu beobachtende Nebenumstände bei dieser Versuchsanordnung verweise ich auf die Arbeit von Cobet (7).

Ich ging aus praktischen Gründen aus von der vergleichenden Untersuchung zweier vielgebrauchter gut analysierter Bitterwässer, nämlich einem sehr kochsalzarmen: Apenta, und einem kochsalzreichen: Friedrichshall. Die beiden Wässer unterscheiden sich auch, wie überhaupt die kochsalzreichen sogenannten muriatischen Bitterwässer von den kochsalzarmen sogenannten echten Bitterwässern erheblich in der Concentration. Während in 1000 ccm Apenta

29,099 g Sulfat-Ionen und
0,980 g Chlor-Ionen enthalten sind, sind
in 1000 ccm Friedrichshaller Bitterwasser
9,236 g Sulfat-Ionen, daneben aber
9,180 g Chlor-Ionen enthalten.



Zwei Versuche mit diesen beiden Wässern seien im folgenden mitgeteilt:

Versuch I.

Versuch mit Apenta-Bitterwasser (spec. Gewicht 1,037). Männlicher Hund, $6^1/_4$ kg Gewicht, eingefüllt in eine obere und untere Darmschlinge je 50 ccm Bitterwasser. △ der eingefüllten Lösung: — 1,09°, Resorptionsdauer: $^1/_2$ Stunde.

Länge der Darmschlingen oben 51 cm
unten 62 cm
zurückerhalten oben 66 ccm, △: — 0,80°
unten 60 ccm, △: — 0,76°

	Flüssigkeit	SO_4-Ionen	Cl-Ionen
Obere Schlinge			
eingeführt	50 ccm	1,4550 g	0,0490 g
zurückerhalten	66 ccm	1,3745 g	0,1092 g
resorbiert	— 16 ccm	0,0805 g	— 0,0602 g
„ in pCt. des Eingeführten	— 32 pCt.	5,53 pCt.	— 122,86 pCt.
Untere Schlinge			
eingeführt	50 ccm	1,4550 g	0,0490 g
zurückerhalten	60 ccm	1,3476 g	0,0425 g
resorbiert	— 10 ccm	0,1074 g	0,0065 g
„ in pCt. des Eingeführten	— 20 pCt.	7,38 pCt.	30,00 pCt.

Zustand der Schleimhaut nach dem Versuch, makroskopisch: mässiger Schleimbelag, mikroskopisch: mässig viele Becherzellen.

Versuch II.

Versuch mit Friedrichshaller Bitterwasser 1,0225 bei 15° C (spec. Gewicht 1,0214 bei 15° C). Männlicher Hund, $9^1/_2$ kg Gewicht, eingefüllt in eine obere und untere Darmschlinge je 50 ccm Bitterwasser. △ der eingefüllten Lösung: — 0,88°, Resorptionsdauer: $^1/_2$ Stunde.

Länge der Darmschlinge oben 55 cm
unten 85 cm
zurückerhalten oben 74 ccm, △: — 0,73°
unten 45 ccm, △: — 0,165°

	Flüssigkeit	SO_4-Ionen	Cl-Ionen
Obere Schlinge			
eingeführt	50 ccm	0,4618 g	0,4590 g
zurückerhalten	74 ccm	0,4331 g	0,4480 g
resorbiert	— 24 ccm	0,0287 g	0,0110 g
„ in pCt. des Eingeführten	— 48 pCt.	6,21 pCt.	2,32 pCt.
Untere Schlinge			
eingeführt	50 ccm	0,6418 g	0,4590 g
zurückerhalten	45 ccm	0,4066 g	0,1985 g
resorbiert	— 5 ccm	0,0552 g	0,2605 g
„ in pCt. des Eingeführten	— 10 pCt.	11,95 pCt.	56,80 pCt.

Zustand der Schleimhaut nach dem Versuch: makroskopisch wenig Schleim, oben einzelne Hyperämien, mikroskopisch mässig viel Becherzellen, oben da und dort erweiterte Gefässe.



Diese Versuche sind also ausgefallen, wie wir nach unseren früheren Untersuchungen erwarten mussten. Die Flüssigkeit hat nach Einfüllen der stark hypertonischen Lösung, wie sie das Apentabitterwasser darstellt, in den oberen und unteren Darmschlingen zugenommen. Ebenso in den oberen Schlingen in dem Versuch mit Friedrichshaller Bitterwasser, in der unteren Darmschlinge fand aber keine Wasserabgabe statt, sondern im Gegenteil, es wurde sogar etwas Flüssigkeit vom Darm aufgenommen. Dies hängt, wie wir gleich sehen werden, mit der starken Resorption der eingeführten Chlor-Ionen in den unteren Darmabschnitten zusammen. Hierdurch wird einmal eine rasche Concentrationsverminderung der eingeführten Lösung bewirkt, sodass diese nicht mehr so stark wasserentziehend wirken kann, sodann wird das im Anfang des Versuches in die Darmschlingen hinein abgegebene Wasser gleichzeitig mit der Resorption der Chlor-Ionen wieder aufgenommen.

Was die Resorption der mit den Bitterwässern eingeführten Salze anbetrifft, so zeigt sich in beiden Versuchen die von uns schon früher festgestellte Tatsache, dass stets in den unteren Schlingen intensivere Salzresorption statthat, als in den oberen Schlingen. So wurden von den Sulfat-Ionen in den oberen Schlingen 5,53 bzw. im zweiten Versuch 6,21 pCt. der eingeführten Menge, in den unteren Schlingen 7,38 bzw. 11,95 pCt. der eingeführten Menge resorbiert. Dabei ist es gleichgültig, ob viel Sulfat-Ionen, wie beim Friedrichshaller Wasser ursprünglich eingeführt wurden. Der resorbierte Anteil ist in beiden Fällen prozentual, wenigstens in den oberen Schlingen der gleiche. In den unteren Schlingen ist von der weniger concentrierten Sulfatlösung, wie sie das Friedrichshaller Bitterwasser darstellt, mehr resorbiert worden, als vom Apentawasser mit der höheren Sulfatconcentration.

Auch dieses ist bedingt durch die oben schon erwähnte starke Rückresorption von Wasser, welches, wie gesagt, eine Folge der in den unteren Schlingen ausserordentlich starken Chlor-Ionen-Resorption ist.

Auch bei der Resorption der Chlor-Ionen sehen wir denselben Unterschied zwischen dem Verhalten der oberen und unteren Schlingen. 30 pCt. der eingeführten Chlor-Ionen sind von dem chlor-(kochsalz-) armen Apenta-Wasser, 56,8 pCt. von dem chlor-(kochsalz-)reichen Friedrichshaller Wasser in den unteren Schlingen zur Resorption gekommen.

Dagegen sind von den eingeführten Chlor-Ionen in den oberen Darmschlingen nur 2,32 pCt. aus dem kochsalzreichen Friedrichshaller Bitterwasser resorbiert worden, während bei dem Versuch mit Apentawasser in der oberen Darmschlinge überhaupt kein Kochsalz zur Resorption kam, sondern im Gegenteil der Chlor-Ionengehalt am Ende des Versuches mehr als verdoppelt war.

Auf dieses eigentümliche Verhalten des Kochsalzes waren wir früher schon aufmerksam geworden, namentlich haben die Untersuchungen von Cobet (7) uns in diesem Punkt Klarheit geschaffen. Man muss die Frage aufwerfen, wo denn die Chlor-Ionen in der oberen Schlinge beim Apenta-Versuch herkommen.



Es sind eingeführt worden

0,049 g Chlor-Ionen, zurückerhalten wurden
0,1092 g Chlor-Ionen, es sind also hinzugekommen
0,0602 g Chlor-Ionen.

Gleichzeitig sind zur eingeführten Flüssigkeit hinzugekommen 16 ccm. In diesen waren also die 0,0602 g Chlor-Ionen gelöst. Die hinzugekommene Flüssigkeit enthält also 0,37 pCt. Chlor-Ionen oder, auf Kochsalz berechnet, 0,60 pCt. Die Kochsalzconcentration der in den Darm übergetretenen Flüssigkeit liegt also ungefähr bei 0,58 pCt. wie auch in den Versuchen von Cobet (7). Es hat also in der oberen Darmschlinge die Kochsalzvermehrung im wesentlichen nur in Steigerung der Sekretion durch Darmsaft ihren Grund. Ein Uebertritt von Kochsalzlösung durch Diffusion findet also auch bei der Kochsalzvermehrung in der oberen Darmschlinge im Versuch mit Apenta-Wasser nicht statt. Es bestätigt dies die früher schon von Cohnheim (8) und später auch in unseren Versuchen von Cobet (7) festgestellte Tatsache, dass die Darmwand die spezielle Fähigkeit besitzt, die Diffusion von Kochsalz in den Darm zu hemmen.

Schwieriger zu deuten ist das Verhalten der Chlor-Ionen in der oberen Darmschlinge bei dem Versuch mit Friedrichshaller und in der unteren Darmschlinge bei dem Versuch mit Apenta-Wasser. In beiden Fällen hat die Flüssigkeitsmenge zugenommen, im Friedrichshaller Versuch oben um 24, im Apenta-Versuch unten um 10 ccm. Dabei hat der Gehalt an Chlor-Ionen, d. h. der Kochsalzgehalt abgenommen. Die absolute Menge des Kochsalzes ist also vermindert, Kochsalz resorbiert worden.

Da es sich aber namentlich in den unteren Darmschlingen um die Aufnahme grosser Kochsalzmengen (30 pCt. der eingeführten Chlor-Ionen bei dem Apenta-Wasser und sogar 56,8 pCt. der eingeführten Chlor-Ionen bei dem kochsalzreichen Friedrichshaller Wasser) handelt, so wird wohl hierbei die schon von Cobet (7) gefundene, namentlich auf die unteren Darmschlingen beschränkte Fähigkeit der Darmwand mitwirken Kochsalz auch ohne gleichzeitige Flüssigkeitsresorption und gegen ein Diffusionsgefälle aus dem Darm aufzunehmen.

Dies wären wohl die Wege, auf denen man das Zustandekommen der Salzresorption und der Flüssigkeitsvermehrung im Darm nach Einfüllung der beiden verwandten Bitterwässer erklären kann. Unter sich zeigen aber, wie oben schon hervorgehoben, die beiden Versuche entsprechend der verschiedenen Zusammensetzung der angewandten Bitterwässer principiell wesentliche Unterschiede.

Nur in der oberen Darmschlinge ist nach Einführung von Friedrichshaller Wasser Flüssigkeit abgegeben worden. In der unteren Darmschlinge findet bereits eine Flüssigkeitsresorption zu 10 pCt. statt. Dementsprechend ist auch in der unteren Schlinge die Sulfatresorption aus Friedrichshaller Bitterwasser eine erheblichere (ungefähr doppelt so gross, wie in den oberen Darmabschnitten).

Auch das Kochsalz zeigt in den beiden Versuchen einen Unterschied. In den unteren Darmabschnitten sind in beiden Fällen Chlor-Ionen zur



Resorption gekommen. In den oberen Darmabschnitten aber nur nach Einführung von Friedrichshaller Wasser, während nach Einführung von Apenta-Wasser eine Kochsalzausscheidung stattfindet, welche, wie wir gesehen haben, auf starke Sekretionsvermehrung zurückzuführen ist.

Schon aus dem verschiedenen Verhalten der Flüssigkeitsmengen bei dem Versuch mit diesen beiden Bitterwässern geht hervor, dass eine starke Flüssigkeitsabgabe durch den Darm nur zu erzielen ist mit Einführung von Wässern mit hoher Sulfatconcentration, wie ein solches das Apenta-Wasser darstellt. Gleichzeitig hiermit geht bei derartigen Wässern — wenigstens in den oberen Darmabschnitten — eine starke Sekretionsvermehrung und damit verbundene Kochsalzabgabe vor sich. Die sulfatreichen Wässer bewirken eben im Darm eine lebhafte Secretion. Von dem secernierten Darmsaft wird das Kochsalz in den unteren Schlingen zurückresorbiert, die Flüssigkeit dagegen durch das sehr schlecht resorbare Sulfat festgehalten.

Eine Rückresorption von Flüssigkeit findet erst dann statt, wenn die Verdünnung der eingeführten Lösung soweit fortgeschritten ist, dass die Filtratkräfte den osmotischen Druck überwiegen. Dies ist der Fall bei sulfatarmen Bitterwässern, namentlich in den unteren Darmabschnitten. Weil bei hochconcentrierten Sulfatlösungen dieser Zeitpunkt entsprechend später eintritt — nicht etwa wie Cobet (7) gezeigt hat deshalb, weil der Flüssigkeitszuwachs ein grösserer würde — ist die Wirkung von stark hypertonischen Sulfatlösungen eine wesentlich intensivere: „sie halten länger vor".

Unsere früheren Untersuchungen, namentlich die Versuche von Weise (6) und Cobet (7) haben uns jedoch gezeigt, dass durch die Gegenwart grösserer Kochsalzmengen bei gleichzeitig hoher Sulfatconcentration unter sonst gleichen Bedingungen eventuell eine Schädigung der Darmwand erzielt werden kann. In den oben angeführten Versuchen ist von einer solchen Schädigung noch nichts wahrzunehmen, auch nicht bei dem Versuch mit dem kochsalzreichen Friedrichshaller Bitterwasser. Die leichte Hyperämie der Darmschleimhaut, welche in diesen Versuchen beobachtet wurde, ist, wie unsere früheren Versuche ergeben haben, zurückzuführen auf den Einfluss des intraintestinalen Druckes, welcher bei der von uns gewählten Versuchsanordnung nicht auszuschalten ist, und der, wie wir festgestellt haben, derartige leichte Schädigungen bewirken kann.

Es schien mir nun wichtig festzustellen, wie sich denn bei hoher Concentration Lösungen von derartiger proportionaler Zusammensetzung wie sie einmal das Apenta-Bitterwasser, zum andern Mal das Friedrichshaller Bitterwasser darstellen, bei Versuchen in Darmschlingen verhalten würden.

Zu diesem Zweck wurden von beiden Bitterwässern Portionen künstlich durch Einengen im Vacuum concentriert[1]). Es kam schliesslich ein Apenta-Wasser mit dem specifischen Gewicht 1,066 und vom Friedrichs-

1) Die dabei auftretenden Fällungen von Ca-Salzen wurden abfiltriert.



haller Bitterwasser sogar ein solches vom specifischen Gewicht 1,148 zur Verwendung. In beiden concentrierten Wässern wurde analytisch der Sulfatgehalt und der Chlorgehalt festgestellt.

Versuch III.

Versuch mit concentriertem Apenta-Bitterwasser (spec. Gewicht 1,066). Weiblicher Hund, $7^1/_2$ kg Gewicht, eingefüllt in eine obere und untere Darmschlinge je 50 ccm concentriertes Apentawasser. △ der eingeführten Lösung —1,69°, Resorptionsdauer: $^1/_2$ Stunde.

Länge der Darmschlingen oben 53 cm
unten 50 cm
zurückerhalten oben 102 ccm, △: —0,89°
unten 82 ccm, △: —0,90°

	Flüssigkeit	SO_4-Ionen	Cl-Ionen
	Obere Schlinge		
eingeführt	50 ccm	2,6087 g	0,0710 g
zurückerhalten	102 ccm	2,2929 g	0,1894 g
resorbiert	— 52 ccm	0,3158 g	— 0,1184 g
resorbiert in pCt. des Eingeführten	— 104 pCt.	12,10 pCt.	— 166,75 pCt.
	Untere Schlinge		
eingeführt	50 ccm	2,6087 g	0,0710 g
zurückerhalten	82 ccm	2,2906 g	0,0485 g
resorbiert	— 32 ccm	0,3181 g	0,0225 g
resorbiert in pCt. des Eingeführten	— 64 pCt.	12,19 pCt.	31,72 pCt.

Zustand der Schleimhaut nach dem Versuch: Makroskopisch normal, starker Schleimbelag, mikrospisch reichlieh Becherzellen.

Versuch IV.

Versuch mit concentriertem Friedrichshaller Bitterwasser (spec. Gewicht 1,148). Männlicher Hund 6 kg Gewicht, eingefüllt in eine obere und untere Darmschlinge je 50 ccm des concentrierten Friedrichshaller Bitterwassers. Resorptionsdauer: $^1/_2$ Stunde.

Länge der Darmschlingen oben 60 cm
unten 74 cm
zurückerhalten oben 103 ccm
unten 115 ccm.

△ liess sich nicht feststellen, da die gesamte aus den Darmschlingen gewonnene Flüssigkeit eine schleimige, zähe Masse darstellte, in welcher Kotpartikelchen und Blut suspendiert gehalten wurden. Die Analyse konnte auch erst angestellt werden, nachdem allmählich durch die eingetretene Fäulnis der Schleim gelöst war, da vorher eine gleichmässige Verteilung und Entnahme gleichmässiger Proben zu den Analysen nicht möglich war.

	Flüssigkeit	SO_4-Ionen	Cl-Ionen
	Obere Schlinge		
eingeführt	50 ccm	2,8175 g	3,9170 g
zurückerhalten	103 ccm	2,8150 g	2,8636 g
resorbiert	— 53 ccm	0,0025 g	1,1534 g
resorbiert in pCt. des Eingeführten	— 106 pCt.	0,088 pCt.	29,44 pCt.



	Flüssigkeit	SO_4-Ionen	Cl-Ionen
	Untere Schlinge		
eingeführt	50 ccm	2,8175 g	3,9170 g
zurückerhalten	115 ccm	2,8800 g	2,7159 g
resorbiert	— 65 ccm	(— 0,0775 g)	1,2011 g
resorbiert in pCt. des Eingeführten	— 130 pCt.	(— 2,75 pCt.)	30,66 pCt.

Zustand der Schleimhaut nach dem Versuch: Makroskopisch und mikroskopisch das Bild einer schweren Enteritis haemorrhagica, Schleimhaut dunkelrot, von zahlreichen Ecchymosen und grösseren bis zu pfennigstückgrossen Blutungen durchsetzt. Oberfläche mit dickem, zähem, glasigem Schleim bedeckt. Peyersche Plaques stark geschwollen.

Vergleicht man diese beiden Versuche mit einander, so zeigt der Versuch mit dem concentrierten Apentawasser weiter nichts Neues. Entsprechend der höheren Concentration ist die Flüssigkeitszunahme in den Darmschlingen grösser als bei Anwendung des nicht concentrierten Apentawassers. Sie beträgt 104 und 64 pCt. der eingeführten Flüssigkeit im Gegensatz zu 32 und 20 pCt. bei Einführung des nicht concentrierten Wassers. Ebenso hat, genau entsprechend unseren früheren Erfahrungen [vgl. Weise (6)], die Resorption der SO_4-Ionen mit der Steigerung der ursprünglichen Concentration derselben zugenommen. Sie betrug bei der Einführung von 1,45 g im normalen Apentawasser rund 6 pCt., hier beim concentrierten Wasser bei der Einführung von 2,69 g rund 12 pCt.

Auch die Chlor-Ionen zeigen genau das gleiche Verhalten bei diesen Versuchen mit concentriertem Apentawasser, wie wir es bei dem Versuch mit normalem Apentawasser gesehen haben. In der oberen Darmschlinge findet eine Abgabe von Chlor-Ionen (166,75 pCt. des Eingeführten), in den unteren Schlingen eine Resorption von Chlor-Ionen (von rund 30 pCt. des Eingeführten) statt.

Ganz anders ist aber das Bild, welches der Versuch mit concentriertem Friedrichshaller Bitterwasser gibt. Die Flüssigkeit hat in der oberen und auch der unteren Darmschlinge erheblich zugenommen, zu 106 bzw. 130 pCt. der eingeführten Menge, während bei dem Versuch mit normalem Friedrichshaller Wasser in der unteren Darmschlinge bereits eine Resorption der eingeführten Flüssigkeit statthatte.

Die eingeführten SO_4-Ionen sind in diesem Versuch überhaupt nicht resorbiert worden (die Zahlen aus dem Inhalt der unteren Darmschlinge sind natürlich nur als auf Analysenfehlern beruhend zu deuten). Bei den Versuchen mit normalem Friedrichshaller Bitterwasser waren die Sulfate oben zu 6,2, unten zu rund 10 pCt. resorbiert worden.

Auch die Chlor-Ionen zeigen ein gänzlich anderes Verhalten bei diesem concentrierten Friedrichshaller Wasser als bei dem normalen. Sie sind in der oberen und unteren Darmschlinge zu rund 30 pCt. des Eingeführten resorbiert worden. Ein Unterschied im Verhalten gegenüber den Chlor-Ionen zwischen den oberen und unteren Darmschlingen, wie wir es bisher bei allen Versuchen gesehen hatten, findet hier nicht mehr statt.



Vergleicht man hiermit die colossalen Flüssigkeitsmengen, welche gleichzeitig in die Darmschlingen hinein abgegeben worden sind, und berücksichtigt man, dass die Resorption von rund 1,2 g Chlor-Ionen in jeder Darmschlinge doch nur unter einer gleichzeitigen erheblichen Rückresorption von Flüssigkeit stattfinden konnte, so kann man daraus ermessen, in welch hohem Masse die Secretion von Darmsaft unter dem Einfluss dieses hoch concentrierten Wassers gesteigert worden ist.

Es sind also durch diese Lösung Verhältnisse geschaffen worden, welche die Functionen der Darmschleimhaut erheblich gestört haben, und, wie der pathologisch-anatomische Befund der Schleimhaut am Schluss des Versuches zeigt, ist die Schleimhaut durch Entzündungsvorgänge aufs erheblichste geschädigt.

Es ist nun interessant zu sehen, wie gross der Unterschied ist in der Wirkung auf die Darmschleimhaut in functioneller und anatomischer Beziehung, wenn das eine Mal eine hochconcentrierte, aber kochsalzarme Sulfatlösung allein wirkt (wie beim concentrierten Apentawasser) und wenn das andere Mal neben derselben Sulfatconcentration in der Flüssigkeit noch eine erhebliche Chlor-Ionenconcentration (wie beim concentrierten Friedrichshaller Wasser) enthalten ist. In beiden Fällen betrug die Sulfatconcentration 5,3 bzw. 5,5 pCt.

Beim concentrierten Friedrichshaller Wasser kam dazu noch eine Chlor-Ionenconcentration von rund 8 pCt. Gerade die leichte Diffusibilität des Kochsalzes und die Wanderungsgeschwindigkeit der Chlor-Ionen ist es, welche in Verbindung mit schwer diffusiblen Salzen diese starke Schädigung der resorbierenden Darmschleimhaut hervorruft. Für sich allein wird ja Kochsalz auch in hoher Concentration im allgemeinen vom Darm gut vertragen, wenngleich so hohe Concentrationen wie die im letzten Versuch eingeführten auch schon für sich allein bekanntlich starke Beschwerden hervorrufen, ohne dass aber irgendeine Abführwirkung dadurch zustande kommt. Und andererseits schadet auch ein geringerer Kochsalzgehalt, wie Cobet (7) gezeigt hat, unter 0,6 pCt. nichts bei gleichzeitiger Gegenwart noch so grosser Sulfatmengen. Treten letztere aber, wie beim normalen Friedrichshaller Bitterwasser, erheblich zurück, so wirkt ein gleichzeitiger Kochsalzgehalt im Gegenteil sogar fördernd auf die Abführwirkung des Wassers, ohne dass dadurch im geringsten die Functionen oder die Structur der Darmschleimhaut geschädigt wird. Im Gegenteil ist die Abführwirkung derartig zusammengesetzter niedrig concentrierter kochsalzhaltiger Bitterwässer äusserst milde, findet doch in den unteren Darmabschnitten überhaupt keine Wasserabgabe mehr in den Darm hinein statt.

Dies ist bei der praktischen Verwendung derartig zusammengesetzter Bitterwässer oder solcher künstlich hergestellter Salzgemische zu beachten.



Literatur.

I. Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der Universität Jena:

1. Kionka, Ueber Bitterquellen. Balneol. Ztg. 1912.
2. Kolb, Die Resorption von Salzgemischen im Darm. Congr. f. innere Med., Wiesbaden 1908.
3. Frey, Ueber Dünndarmresorption. Biochem. Zeitschr. Bd. 19.
4. Bolgar, Die Geschwindigkeit der Bromresorption im Darm. Arch. internat. de pharmacodynamie et de thérapie. T. 20.
5. Lindig, Die Resorption von Kalksalzen im Dünndarm. Balneol. Ztg. 1913.
6. Weise, Ueber die Verhältnisse der Resorption hypertonischer Natriumsulfat- und Magnesiumsulfatlösungen im Dünndarm. Arch. internat. de pharmacodynamie et de thérapie. T. 21.
7. Cobet, Ueber die Resorption von Magnesiumsulfatlösungen im Dünndarm und die Wirkungsweise der salinischen Abführmittel. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 150.

II. Cohnheim, Ueber Dünndarmresorption. Zeitschr. f. Biol. 1900. Bd. 39.



XI.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Jena.

Die Wirkungen der Erdalkalien auf das isolierte Froschherz.

Von

H. Kionka.

Dass Barium in kleinen Dosen bestimmte Wirkungen auf die Herztätigkeit ausübt, welche für gewöhnlich in Parallele gestellt werden zu den Wirkungen der Digitalis-Glykoside, ist schon längst bekannt. Die Kenntnis dieser Wirkung hat dazu geführt, Bariumsalze an Stelle von Digitalispräparaten in die Therapie der Herzkrankheiten einzuführen. Ausführlichere Untersuchungen aus den letzten Jahren haben jedoch gezeigt, dass mindestens ein quantitativer Unterschied zwischen den Wirkungen des Bariums und den Digitaliskörpern einschl. Strophanthus besteht, dass die typische, die Systole anregende und zum systolischen Herzstillstand führende Wirkung den Bariumsalzen nur in relativ grossen Dosen zukommt, und dass bei Anwendung kleiner Gaben sich „Erschlaffungszustände" am Herzen zeigen, welche zuletzt zu Herzstillstand in Diastole führen.

Durch die Untersuchungen von Poulsson (1) und Werschinin (2) wurde weiterhin gezeigt, dass ein qualitativer Unterschied in der Wirkung der Bariumsalze festzustellen war, je nachdem diese Salze auf das isolierte Herz endocardial oder exocardial einwirkten.

Alle diese Versuche wurden ebenso wie einige Versuche von Trendelenburg (3) am überlebenden Froschherzen ausgeführt, und zwar wurde dazu benutzt teils der alte Williamssche Froschherzapparat, teils die von Straub angegebene Methode.

Einige Beobachtungen, welche ich zufällig bei Versuchen am isolierten Froschherz machte, deckten sich nicht ganz mit der namentlich von Werschinin ausgesprochenen Ansicht über das Wesen der Herzwirkungen des Bariums. Ich beschloss daher in eine Nachprüfung dieser Wirkungen einzutreten, dehnte aber diese Versuche gleichzeitig aus auf die anderen Erdalkalien Calcium und Strontium und fügte schliesslich noch einige Versuche mit Radiumemanation hinzu. In allen Fällen wurden die Erdalkalien in Form der leicht löslichen Chloride benutzt, wie dies auch von sämtlichen früheren Untersuchern geschehen war.

Zu meinen Untersuchungen bediente ich mich der Williamsschen Methode, in der Form wie sie von Schmiedeberg (4) und später von Holste (5) umgearbeitet worden ist. Der ursprüngliche Williamssche Froschherzapparat hat dabei einige Umwandlungen erfahren. Er ist in der Form, in welcher er jetzt im hiesigen Institut benutzt wird und in der ich ihn auch zu meinen Untersuchungen benutzt habe, kürzlich



von Holste (5) in einer aus dem hiesigen Institut hervorgegangenen Untersuchung über die Wertbestimmung der Herzmittel beschrieben worden.

Die wesentlichen Unterschiede dieser Apparatur gegenüber der früher am isolierten Froschherz verwandten Methode bestehen darin, dass das Herz, welches durch seine eigene Tätigkeit den Kreislauf unterhält, nicht, wie dies früher geschah, in einem Becherchen hängt, in welchem sich Nährflüssigkeit befindet, sondern dass das Herz von aussen mit Nährflüssigkeit beträufelt wird. Diese Methode hat den Vorzug, dass man im Laufe des Versuches sofort bemerkt, wenn ein Herz durch die angewandte Giftlösung geschädigt und durchlässig wird. Es tritt alsdann endocardial zugeführte Flüssigkeit aus dem geschlossenen Kreislauf aus, was sofort am Absinken des Flüssigkeitsniveaus in der mit Maassstrichen versehenen Vorratskugel zu erkennen ist. Wir werden sehen, dass die Feststellung dieser Tatsache für die Deutung der Herzwirkung von grosser Wichtigkeit ist.

Aus äusseren technischen Gründen muss in diesem Froschherzapparat, wie dies auch schon in der ursprünglichen von Williams angegebenen Form der Fall war, das Herz unter einem Flüssigkeitsdruck von 20 cm arbeiten. Da bei der Straubschen Methodik dieser Druck nur 2 cm beträgt, so scheint es nicht ausgeschlossen, dass dieser Umstand von Bedeutung für die Herzaction wäre. Ich habe daher in einigen Versuchen den ganzen Apparat horizontal gelegt und durch Einschaltung kürzerer Ventile den auf dem arbeitenden Herzen lastenden Druck bis auf 4 cm erniedrigt. Wie aus den unten folgenden Protokollen zu ersehen ist, ergaben sich hieraus keinerlei Unterschiede in der Wirkung.

Ein sehr wichtiger Unterschied zwischen der von mir angewandten Methodik und der von Poulsson und Werschinin benutzten Methode liegt aber in der verwandten Nährflüssigkeit. Die genannten Autoren hatten nämlich Ringersche Lösung oder in einzelnen Versuchen 0,6 proc. Kochsalzlösung oder andere Elektrolytlösungen verwandt. Nur in wenigen Versuchen wurde von Werschinin Chlorbarium in Blutserum gelöst benutzt.

Wie wir aber unten sehen werden, ist Ringerlösung wegen ihres Kalkgehaltes durchaus nicht indifferent für das Froschherz. Ich benutzte daher nach dem Beispiel von Schmiedeberg (6) eine Mischung von 2 Teilen Salzlösung in einem Teil defibriniertem Blut.

Es wurden stets 50 ccm dieser Nährflüssigkeit zur Unterhaltung des Kreislaufes verwandt. Die gleiche Flüssigkeit (mit oder ohne Giftzusatz) diente zur Beträufelung der Aussenseite des Herzens.

Da die Untersuchungen von Werschinin ergeben hatten, dass es einen erheblichen Unterschied ausmacht, je nachdem man das Herzgift endocardial oder exocardial zur Einwirkung bringt, so stellte ich drei Reihen von Versuchen an.

1. In der ersten Reihe wurde die zu prüfende Substanz nur der Kreislaufflüssigkeit zugesetzt (endocardiale Vergiftung);
2. in der zweiten Reihe wurde sie nur der das Herz von aussen beträufelnden Flüssigkeit zugesetzt, während die Kreislaufflüssigkeit giftfrei blieb (exocardiale Einwirkung); und



3. in der dritten Reihe wurde sowohl der von innen einwirkenden Kreislaufflüssigkeit, wie der von aussen einwirkenden Einträufelungsflüssigkeit die zu prüfende Substanz zugesetzt (endo- und exocardiale Einwirkung).

Da die Untersuchungen über die Digitaliskörper, wie namentlich in der oben erwähnten Arbeit von Holste deutlich gezeigt ist, ergeben haben, dass von grosser Bedeutung für die Feststellung der Wirkungsstärke eines Präparates die Auswahl der Frösche ist, deren Herzen zu den Versuchen benutzt werden, so verfuhr ich auch bei diesen Versuchen nach ganz bestimmten Gesichtspunkten. Da nach anderen Erfahrungen constante Herzwirkungen mit Sicherheit nur an den Herzen der braunen Landfrösche zu erzielen sind, so benutzte ich stets nur Herzen von Rana fusca (= Rana temporaria L). Es wurde auch darauf gesehen, dass die Frösche möglichst gleiches Gewicht hatten. Es wurden stets Frösche im Gewicht von ungefähr 40 g zu den Versuchen benutzt.

Ein wichtiger Umstand bei der Anstellung derartiger Versuche ist bekanntlich der Kräftezustand der zu verwendenden Frösche. Auch meine Versuche ergaben wiederum die Richtigkeit dieser Tatsache. Es wurden von mir vergleichsweise Versuche angestellt mit frischgefangenen Fröschen im Frühjahr vor der Laichzeit und mit Fröschen, welche monatelang im Froschkeller gehalten wurden.

Es ist m. E. bei solchen Versuchen unbedingt notwendig, um vergleichbare Resultate zu erzielen, nur Frösche derselben Art, desselben Ernährungs- und Kräftezustandes und möglichst auch von ganz gleichem Gewicht zn benutzen. Es kommt auch so noch öfters vor, dass man zwischen ganz gleich verlaufenden Versuchen manchmal ein Herz findet, welches sich bei weitem weniger widerstandsfähig erweist als die andern. Es handelt sich in solchen Fällen wohl um Herzen, welche in irgendeiner Weise beim Anpassen des Herzens am Apparat vorher unmerklich Schaden genommen haben.

Ausser den Versuchen in der Art, wie sie auch von den anderen Autoren angestellt wurden, bei denen die prüfenden Substanzmengen auf einmal der Nährflüssigkeit zugesetzt wurden, habe ich auch eine grössere Anzahl von Versuchen ausgeführt, bei denen zunächst nur eine kleinere Substanzmenge der Nährflüssigkeit beigemengt wurde und erst allmählich diese Menge im Laufe des Versuches gesteigert wurde. Die auf diese Weise erhaltenen Resultate zeigten erhebliche Unterschiede gegenüber den Versuchen mit einmaliger Darreichung.

Es soll nun zunächst eine Anzahl von Protokollen aus den einzelnen Versuchsgruppen folgen.

A. Versuche mit Chlorbarium.

I. Endocardiale Darreichung.

Versuch 1.

Blutflüssigkeit mit 0,032 pCt. $BaCl_2$. — Herz von frischem Frosch.

Nach 28 Minuten erhebliche Drucksteigerung,
„ 31 „ weitere Drucksteigerung,
„ 52 „ wieder Absinken des Blutdruckes,
„ 56 „ weiteres Absinken,
„ 58 „ Druck wieder normal,
„ 60 „ Versuch abgebrochen.



Versuch 2.

Blutflüssigkeit mit 0,036 pCt. $BaCl_2$. — Herz von frischem Frosch.

Nach 2 Minuten systolischer Stillstand mit sofortiger Erholung,
„ 5 „ desgl.,
„ 6 „ „
„ 8 „ „
„ 10 „ „
„ 11 „ „
„ 12 „ „
„ 19 „ Herzelevationen enorm gross und etwas verlangsamt,
„ 30 „ Frequenz der Herzelevationen wieder normal, die einzelnen Ausschläge enorm gross,
„ 60 „ Versuch abgebrochen, da kein weiterer Stillstand.

Versuch 3.

Blutflüssigkeit mit 0,04 pCt. $BaCl_2$. — Herz von frischem Frosch.

Nach 2 Minuten vorübergehender systolischer Stillstand,
„ 8 „ desgl.,
„ 10 „ „
„ 11 „ „ hält an bis
„ 14 „ „
„ 15½ „ „
„ 17—19 „ „
„ 20 „ „
„ 23—25 „ „
„ 27 „ „
„ 35—37 „ „
„ 38 „ definitiver Stillstand in Systole.

Versuch 4.

Blutflüssigkeit mit 0,048 pCt. $BaCl_2$. — Herz von frischem Frosch.

Nach 2 Minuten vorübergehender systolischer Herzstillstand,
„ 6 „ desgl.,
„ 8 „ „
„ 10—13 „ „
„ 15—20 „ „
„ 34 „ definitiver Stillstand in Systole.

Versuch 5.

Blutflüssigkeit mit 0,06 pCt. $BaCl_2$. — Herz von frischem Frosch.
Sofortiger definitiver Stillstand in Systole.

Versuch 6.

Blutflüssigkeit mit 0,06 pCt. $BaCl_2$. — Herz von altem Frosch.
Sofortiger definitiver Stillstand in Systole.

Versuch 7.

Blutflüssigkeit mit 0,084 pCt. $BaCl_2$. — Herz von frischem Frosch.
Sofortiger definitiver Stillstand in Systole.

Versuch 8.

Blutflüssigkeit mit 0,12 pCt. $BaCl_2$. — Herz von altem Frosch.

Nach 4—6 Minuten vorübergehender Stillstand in Diastole,
„ 7—8 „ desgl.,
„ 9 „ nur noch vereinzelte Pulsschläge,
„ 20 „ definitiver Stillstand in Diastole.

Versuch 9.

Blutflüssigkeit mit 0,24 pCt. $BaCl_2$. — Herz von altem Frosch.
Sofortiger Stillstand in Systole.

Versuch 10.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,012 pCt. $BaCl_2$. — Keine Wirkung.

Nach 8 Minuten (Blutfl. mit 0,024 pCt. $BaCl_2$) keine Wirkung,
„ 13 „ „ „ 0,036 „ „ Blutdrucksenkung,
„ 18 „ „ „ 0,048 „ „ langsames Wiederansteigen,
„ 23 „ „ „ 0,06 „ „ weiteres Ansteigen des Blutdrucks,
„ 30 „ Pulse werden bedeutend grösser und seltener,
„ 36 „ (Blutfl. mit 0,072 pCt. $BaCl_2$) Pulse bleiben gross,
„ 47 „ „ „ 0,084 „ „ rascher Abfall des Blutdrucks und Kleinwerden der Pulse,
„ 55 „ Aufhören der Pulse,
„ 58 „ definitiver Stillstand in Systole.

Versuch 11.

Herz von altem Frosch. — Blulflüssigkeit mit 0,012 pCt. $BaCl_2$. — Dikrotie.

Nach 8 Minuten (Blutfl. mit 0,012 pCt. $BaCl_2$) kleine Pulse,
„ 31 „ „ „ 0,036 „ „ desgl.,
„ 42 „ „ „ 0,048 „ „ Seltenerwerden der Pulse,
„ 48 „ „ „ 0,06 „ „
„ 54 „ „ „ 0,072 „ „
„ 71 „ vorübergehender systolischer Stillstand,
„ 82—84 „ desgl.,
„ 85 „ (Blutfl. mit 0,084 pCt. $BaCl_2$) sofortiges Aufhören der Pulse,
„ 90 „ definitiver Stillstand in Systole.

Versuch 12.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,06 pCt. $BaCl_2$.

Nach 2 Minuten Absinken des Blutdrucks,
„ 6 „ Wiederanstieg, etwas über die Norm,
„ 9 „ seltene grosse Pulse bei hohem Blutdruck.
„ 30 „ weiteres Ansteigen des Blutdrucks und Seltenerwerden der Pulse,
„ 40 „ Blutfl. mit 0,12 pCt. $BaCl_2$,
„ 42 „ vorübergehendes Absinken des Blutdrucks, dann wieder Anstieg,
„ 45 „ hoher Druck, seltene grosse Pulse,
„ 53 „ (Blutfl. mit 0,18 pCt. $BaCl_2$) Absinken des Blutdrucks,
„ 58 „ Kleiner- und Unregelmässigwerden der Pulse,
„ 59 „ definitiver Stillstand in Diastole.

Versuch 13.

Herz von altem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,024 pCt. $BaCl_2$.

Nach 2 Minuten seltene grosse Pulse,
„ 3 „ Blutfl. mit 0,036 pCt. $BaCl_2$,
„ 5 „ vorübergehender Stillstand in Diastole,
„ 6 „ desgl.,
„ 8 „ (Blutfl. mit 0,048 pCt. $BaCl_2$) fortwährend seltene grosse Pulse,
„ 12 „ „ „ 0,06 „ „
„ 14 „ langandauernder Stillstand in Diastole, nur unterbrochen durch einzelne Pulse,
„ 16 „ (Blutfl. mit 0,072 pCt. $BaCl_2$) Pulse wie vorher,
„ 30 „ Pulse werden wieder häufiger, sind aber klein,
„ 37 „ seltene, kaum wahrnehmbare Pulse,
„ 39 „ (Blutfl. mit 0,116 pCt. $BaCl_2$) keine Veränderung des Pulses,
„ 48 „ „ „ 0,13 „ „ desgl.,
„ 60 „ „ „ 0,154 „ „ desgl.,
„ 65 „ „ „ 0,2 „ „ Pulse zunächst wie vorher, immer seltener werdend,
„ 70 „ definitiver Stillstand in Diastole.

Versuch 14.

Herz von altem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,024 pCt. $BaCl_2$.

Nach 3 Minuten Blutdrucksenkung,
„ 7 „ Wiederanstieg,
„ 13 „ Pulse werden gross und selten,



Nach 35 Min. (Blutfl. mit 0,036 pCt. $BaCl_2$) Blutdruck sinkt, vorübergehender Stillstand in Diastole,
„ 37 „ seltene grosse Pulse bei mässig hohem Druck,
„ 43 „ (Blutfl. mit 0,048 pCt. $BaCl_2$) vorübergehender Stillstand in Diastole, allmählich wiederkehrende Pulse,
„ 50 „ Pulse wieder regelmässig, selten mittelgross,
„ 69 „ noch dasselbe Bild,
„ 78 „ (Blutfl. mit 0,06 pCt. $BaCl_2$) Aufhören der Pulse, vorübergehender Stillstand in Diastole,
„ 81 „ Wiedererholung,
„ 85 „ (Blutfl. mit 0,072 pCt. $BaCl_2$) fast völliges Aufhören der Pulse, Druck sinkt immer mehr und steigt auch nicht wieder, Pulse erholen sich,
„ 95 „ scheinbar normale Pulse,
„ 104 „ (Blutfl. mit 0,096 pCt. $BaCl_2$) Senkung des Druckes, fast völliges Aufhören der Pulse, keine Erholung,
„ 116 „ definitiver Stillstand in Diastole.

II. Exocardiale Darreichung.

Versuch 15.

Herz von altem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,06 pCt. $BaCl_2$,
Nach 10 Min. Pulse werden gross und selten, Blutdruck steigt,
„ 60 „ Blutdruck wieder normal, Versuch abgebrochen.

Versuch 16.

Herz von altem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,06 pCt. $BaCl_2$.

Dasselbe Verhalten des Pulses und Blutdruckes wie im vorigen Versuch. Nach 60 Minuten wird der Versuch abgebrochen.

Versuch 17.

Herz von altem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,6 pCt. $BaCl_2$.
Nach 3 Min. Dikrotie,
„ 4 „ Seltenwerden der Pulse,
„ 11 „ langsames Ansteigen des Blutdruckes, dabei grosse seltene Pulse, keine weiteren Erscheinungen,
„ 60 „ Versuch abgebrochen.

Versuch 18.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,12 pCt. $BaCl_2$. — Drucksteigerung.
Nach 4 Min. (Blutfl. mit 0,24 pCt. $BaCl_2$) Dikrotie,
„ 7 „ „ „ 0,36 „ „
„ 8 „ Dikrotie,
„ 14 „ (Blutfl. mit 0,48 pCt. $BaCl_2$) Dikrotie,
„ 17 „ der bisher erhöhte Blutdruck sinkt wieder ab, Pulse bleiben gross.
„ 21 „ (Blutfl. mit 0,6 pCt. $BaCl_2$) Unregelmässigkeiten in der Grösse der Pulse, von jetzt ab wechselnd Hebungen und Senkungen der Kurve,
„ 24 „ Blutfl. mit 0,73 pCt. $BaCl_2$,
„ 36 „ „ „ 0,84 „ „ Pulsus alternans,
„ 41 „ „ „ 1,08 „ „ desgl.,
„ 47 „ „ „ 1,2 „ „ desgl., Absinken des Blutdruckes,
„ 51 „ „ „ 1,44 „ „
„ 61 „ „ „ 1,68 „ „ Dikrotie,
„ 67 „ „ „ 2,16 „ „ weiteres Absinken des Blutdruckes,
„ 69 „ grosse, seltene Pulse, bei vorübergehendem, steigendem Blutdruck,
„ 72 „ (Blutfl. mit 2,74 pCt. $BaCl_2$) Pulse zunächst klein und häufig,
„ 75 „ wieder gross und selten,
„ 80 „ (Blutfl. mit 2,98 pCt. $BaCl_2$) kleine seltene Pulse,
„ 94 „ „ „ 3,1 „ „ Pulse werden wieder häufiger, bleiben aber klein,
„ 100 „ Pulse werden gross, gleichzeitig geringe Blutdrucksteigerung.
„ 107 „ grosse, seltene Pulse bei hohem Blutdruck,
„ 110 „ Versuch abgebrochen.





III. Endo- und exocardiale Darreichung.

Versuch 19.

Herz von frischem Frosch, — Blutflüssigkeit mit 0,024 pCt $BaCl_2$.

Nach 2 Min. vorübergehender systolischer Stillstand,
„ 3 „ Wiedererholung,
„ 7 „ Pulse und Blutdruck wieder normal,
„ 10 „ Pulse gross, etwas verlangsamt, Blutdruck etwas erhöht,
„ 60 „ Versuch abgebrochen.

Versuch 20.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,036 pCt. $BaCl_2$.

Nach 3 Min. Absinken des Blutdruckes,
„ 4 „ weiteres Absinken,
„ 8 „ plötzliches Kleinwerden der Pulse,
„ 19 „ Herzstillstand in Mittelstellung.

Versuch 21.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit zunächst nur endocardial mit 0,024 pCt. $BaCl_2$.

Nach 1 Min. seltene grosse Pulse, unterbrochen von kurzem vorübergehenden diastolischen Stillstand,
„ 3 „ (Blutfl. auch aussen mit 0,024 pCt. $BaCl_2$) Pulse selten, aber ziemlich gross,
„ 5 „ Pulse werden klein,
„ 23 „ (Blutfl. innen mit 0,036 pCt. $BaCl_2$) Pulse werden seltener,
„ 25 „ (Blutfl. auch aussen mit 0,036 pCt. $BaCl_2$) Pulse hören auf, definitiver Stillstand in Diastole.

B. Versuche mit Chlorcalcium.

I. Endocardiale Darreichung.

Versuch 22.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,06 pCt. $CaCl_2$.

Nach 1 Min. vorübergehender systolischer Stillstand.
„ 2 „ desgl.,
„ 3 „ desgl.,
„ 6 „ grosse seltene Pulse, unterbrochen durch zeitweilige systolische Stillstände, dabei allmähliche Blutdrucksteigerung,
„ 30 „ kein systolischer Stillstand mehr,
„ 40 „ Herz lässt stark Flüssigkeit durch,
„ 60 „ Versuch abgebrochen.

Versuch 23.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,1 pCt. $CaCl_2$.

Nach 2 Min. Kleinwerden der Pulse,
„ 3 „ Dikrotie,
„ 4 „ vorübergehender systolischer Stillstand,
„ 5 „ desgl.,
„ 6 „ desgl.,
„ 7 „ plötzlich Gross- und Seltenwerden der Pulse, kein systolischer Stillstand mehr.
„ 8 „ Pulse (Diastole) immer grösser werdend,
„ 20 „ peristaltische Bewegungen,
„ 30 „ desgl.,
„ 48 „ desgl., Herz lässt stark durch,
„ 50 „ Pulse vorübergehend kleiner,
„ 54 „ Pulse wieder gross und selten,
„ 55 „ peristaltische Bewegungen,
„ 60 „ Versuch abgebrochen.

Versuch 24.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,12 pCt. $CaCl_2$.

Nach 5 Min. Unregelmässigwerden der Pulse,
„ 6 „ vorübergehende Stillstände in Mittelstellung, unterbrochen von seltenen grossen Pulsen (grosse Diastole), Herz lässt durch,
„ 10 „ Pulse gross und unregelmässig, Herz lässt stark durch,



Nach 19 Min. endocardiale Flüssigkeit (d. h. 50 ccm) einmal durchgelaufen, vorübergehende Stillstände in Mittelstellung.
„ 25 „ 50 ccm Blutflüssigkeit zum zweiten Mal durchgelaufen, wiederholte Stillstände in Mittelstellung,
„ 45 „ vorübergehender Stillstand in Diastole, Pulse werden sehr selten und sehr gross,
„ 60 „ wiederholte Stillstände in Diastole, Versuch abgebrochen.

Versuch 25.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,16 pCt. $CaCl_2$.
Nach 10 Min. plötzlich Aufhören der Pulse, Stilstand in Systole.

Versuch 26.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,2 pCt. $CaCl_2$.
Nach 3 Min. vorübergehender Stillstand in Systole,
„ 6 „ definitiver Stillstand in Systole.

Versuch 27.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,2 pCt. $CaCl_2$.
Sofortiger Stillstand in Systole.

Versuch 28.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,24 pCt. $CaCl_2$.
Sofortiger Stillstand in Systole.

Versuch 29.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,12 pCt. $CaCl_2$.
Nach 2 Min. vorübergehender Stillstand in Diastole,
„ 6 „ Pulse wieder normal,
„ 13 „ (Blutfl. mit 0,18 pCt. $CaCl_2$) Stillstand in Diastole,
„ 18 „ allmähliche Erholung, Pulse gross und selten,
„ 22 „ Pulse werden kleiner,
„ 42 „ Pulse werden noch kleiner,
„ 50 „ Pulse nur schwach angedeutet,
„ 66 „ definitiver Stillstand in Diastole.

Versuch 30.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,12 pCt. $CaCl_2$.
Sofort Aufhören der Herztätigkeit, vorübergehender Stillstand in Systole.
Nach 5 Min. vereinzelte Pulse,
„ 7 „ desgl.,
„ 12 „ Wiedererholung,
„ 15 „ normale Pulse bei erhöhtem Blutdruck,
„ 17 „ Blutfl. mit 0,18 pCt. $CaCl_2$,
„ 33 „ „ „ 0,24 „ „ Stillstand in Diastole,
„ 35 „ grosse seltene Pulse,
„ 36 „ Blutfl. mit 0,3 pCt. $CaCl_2$,
„ 37 „ vorübergehender Stillstand in Diastole,
„ 38 „ Pulse sehr selten und gross,
„ 40 „ (Blutfl. mit 0,36 pCt. $CaCl_2$) allmähliches Aufhören der Pulse,
„ 48 „ Stillstand in Diastole.

Versuch 31.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,24 pCt. $CaCl_2$.
Sofort Aufhören der Pulse, vorübergehender Stillstand in Diastole.
Nach 30 Min. (Blutfl. mit 0,36 pCt.) Stillstand in Diastole,
„ 32 „ schwache Erholung,
„ 40 „ definitiver Stillstand in Diastole.

II. Exocardiale Darreichung.

Versuch 32.

Herz von altem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,3 pCt. $CaCl_2$.
Keine Erscheinungen. Nach 60 Minuten Versuch abgebrochen.



Versuch 33.

Herz von altem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 2,0 pCt. $CaCl_2$.

Pulse werden zunächst gross und selten.

Nach 7 Minuten grosse Schwankungen in der Grösse der Pulse, fortwährend unterbrochen durch secundenlange diastolische Stillstände, hin und wieder auch peristaltische Bewegungen,
„ 60 „ noch dasselbe Bild. Versuch abgebrochen.

Versuch 34.

Herz von altem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 2,0 pCt. $CaCl_2$.

Pulse werden sofort selten und gross.

Nach 37—46 Min. fortwährend kürzere diastolische Stillstände,
„ 46 „ diastolischer Stillstand,
„ 49 „ Aufhören des Stillstandes,
„ 50 „ fortwährend wieder kürzere diastolische Stillstände,
„ 60 „ noch dasselbe Bild. Versuch abgebrochen.

Versuch 35.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,12 pCt. $CaCl_2$.

Nach 5 Minuten (Blutfl. mit 0,18 pCt. $CaCl_2$) Pulse werden grösser,
„ 10 „ „ „ 0,24 „ „
„ 14 „ „ „ 0,36 „ „ Pulse werd. unregelm, zeitweilig aussetzend,
„ 28 „ „ „ 0,48 „ „ Pulse gross und selten,
„ 35 „ „ „ 0,60 „
„ 37 „ diastolischer Stillstand,
„ 39—43 „ desgl.,
„ 45 „ (Blutfl. mit 0,72 pCt. $CaCl_2$) fortwährend wiederholte diastol. Stillstände,
„ 49 „ „ „ 0,96 „ „ desgl.,
„ 55 „ „ „ 1,2 „ „ nur noch vereinzelte Pulse,
„ 65 „ definitiver Stillstand in Systole.

III. Endo- und exocardiale Darreichung.

Versuch 36.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,1 pCt. $CaCl_2$.

Pulse werden allmählich grösser und seltener, Herz lässt stark durch.

Nach 60 Minuten Versuch abgebrochen.

Versuch 37.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit 0,13 pCt. $CaCl_2$.

Nach 2 Minuten vorübergehender Stillstand in Mittelstellung, Pulse werden sehr gross und selten, Herz lässt stark durch,
„ 8 „ Innenflüssigkeit (50 ccm) einmal durchgelaufen,
„ 15 „ fortwährende, vorübergehende Stillstände in Mittelstellung, nur durch einzelne grosse Pulse unterbrochen.
„ 24 „ Herz hat zum zweitenmal 50 ccm Flüssigkeit durchgelassen, fortwährend vorübergehende Stillstände, von jetzt ab aber in Diastole,
„ 30 „ Herz hat zum drittenmal 50 ccm Flüssigkeit durchgelassen,
„ 40 „ desgl. zum viertenmal,
„ 48 „ desgl. zum fünftenmal,
„ 60 „ fortdauernd dasselbe Bild: einzelne sehr grosse Pulse, unterbrochen durch diastolische Stillstände. Versuch abgebrochen.

Versuch 38.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,24 pCt. $CaCl_2$.

Nach 5 Minuten die noch regelmässigen ziemlich kleinen Pulse fortwährend unterbrochen durch sehr grosse seltene Pulse,
„ 13 „ vorübergehende diastolische Stillstände, unterbrochen durch einzelne sehr grosse Pulse,
„ 23 „ Pulse nur noch vereinzelt und sehr klein,
„ 24 „ (Blutfl. mit 0,36 pCt. $CaCl_2$) nur noch ganz schwache vereinzelte Pulse,
„ 28 „ definitiver Stillstand in Diastole.



C. Versuche mit Chlorstrontium.

I. Endocardiale Darreichung.

Versuch 39.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,24 pCt. $SrCl_2$.

Nach 2 Min. Absinken der Pulse, rasche Erholung,
„ 3 „ dasselbe, fast bis zum systolischen Stillstand — dasselbe weniger deutlich noch während der nächsten Minuten,
„ 10 „ Pulse wieder normal,
„ 30 „ Pulse werden sehr gross und selten,
„ 60 „ dasselbe. Versuch abgebrochen.

Versuch 40.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,36 pCt. $SrCl_2$.

Nach ½ Min. Aufhören der Pulse und vorübergehender systolischer Stillstand,
„ 7 „ Wiedereinsetzen kleiner Pulse,
„ 9 „ definitiver Stillstand in Systole.

Versuch 41.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,36 pCt. $SrCl_2$.

Nach ½ Min. vorübergehender Stillstand in Systole,
„ 2 „ dasselbe,
„ 3 „ wiederholt vorübergehendes Kleinwerden der Pulse,
„ 6 „ Pulse wieder gross,
„ 9 „ Seltenwerden der Pulse,
„ 20 „ Ansteigen des Blutdruckes bei grossen Pulsen,
„ 40 „ Herz lässt durch, Blutdruck sinkt, Pulse werden selten,
„ 45 „ Stillstand in Systole.

Versuch 42.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,48 pCt. $SrCl_2$.

Nach 3 Min. Unregelmässigwerden der Pulse,
„ 4 „ Absinken des Blutdruckes und Seltenwerden der Pulse,
„ 5 „ vorübergehender systolischer Stillstand, Herz lässt stark durch,
„ 7 „ wiederholte vorübergehende systolische Herzstillstände bis
„ 19 „ Innenflüssigkeit (50 ccm) einmal durchgelaufen, seltene Pulse,
„ 33 „ Innenflüssigkeit zum zweitenmal durchgelaufen, seltene, immer kleiner werdende Pulse,
„ 42 „ Innenflüssigkeit zum drittenmal durchgelaufen, seltene Pulse, unterbrochen durch zeitweilige systolische Stillstände,
„ 50 „ Innenflüssigkeit zum viertenmal durchgelaufen,
„ 53 „ definitiver Stillstand in Systole.

Versuch 43.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,12 pCt. $SrCl_2$.

Nach 13 Min. (Blutfl. mit 0,18 pCt. $SrCl_2$) nach leichtem Kleinerwerden der Pulse bald rasches Ansteigen und Seltenerwerden der Pulse,
„ 29 „ (Blutfl. mit 0,24 pCt. $SrCl_2$) grosse seltene Pulse,
„ 38 „ „ „ 0,3 „ „ dasselbe,
„ 45 „ Herz versehentlich verletzt. Versuch abgebrochen.

Versuch 44.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,12 pCt. $SrCl_2$.

Nach 1 Min. Kleinerwerden der Pulse,
„ 3 „ beginnende Erholung,
„ 5 „ grosse Pulse,
„ 6 „ vorübergehend Wiederkleinwerden der Pulse,
„ 8 „ Erholung, Dikrotie,
„ 10 „ normale Pulse,
„ 15 „ (Blutfl. mit 0,18 pCt. $SrCl_2$) Absinken des Blutdruckes, Grosswerden der Pulse,
„ 17 „ vorübergehender diastolischer Stillstand bis nach 19 Minuten,
„ 20 „ (Blutfl. mit 0,24 pCt. $SrCl_2$) diastolischer Stillstand bis nach 23 Minuten,
„ 25 „ „ „ 0,3 „ „ „ „ „ „ 27 „
Pulse alsdann gross und selten, Blutdruck niedrig,



Nach 29 Min. wiederum diastolischer Stillstand bis nach 32 Minuten,
„ 35 „ (Blutfl. mit 0,36 pCt. $SrCl_2$) diastolischer Stillstand bis nach 38 Minuten,
„ 39 „ dasselbe bis nach 41 Minuten,
„ 43 „ „ „ „ 50 „
„ 53 „ (Blutfl. mit 0,42 pCt. $SrCl_2$) sofortiges Aussetzen der Pulse, diastolische Stillstände, unterbrochen durch einzelne Pulse,
„ 62 „ definitiver Stillstand in Diastole.

Versuch 45.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,24 pCt. $SrCl_2$.
Nach 1 Min. vorübergehender diastolischer Stillstand,
„ 5 „ Erholung, Pulse bleiben während des ganzen Versuches klein,
„ 9 „ (Blutfl. mit 0,36 pCt. $SrCl_2$) Pulse werden seltener,
„ 16 „ „ „ 0,48 „ „ desgl.,
„ 27 „ „ „ 0,6 „ „ desgl.,
„ 36 „ „ „ 0,72 „ „ Aufhören der Pulse,
„ 39 „ definitiver Stillstand in Diastole.

II. Exocardiale Darreichung.

Versuch 46.

Herz von altem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,48 pCt. $SrCl_2$.
Nach 4 Min. geringes Ansteigen des Blutdruckes,
„ 12 „ weiteres geringes Ansteigen,
„ 37 „ Wiederabsinken des Blutdruckes,
„ 45 „ Blutdruck wieder normal.
„ 60 „ Versuch abgebrochen.

Versuch 47.

Herz von altem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 4,8 pCt. $SrCl_2$.
Nach 8 Min. werden die Pulse selten, vorübergehende diastolische Stillstände,
„ 10 „ dasselbe bis nach 12 Minuten,
„ 40 „ Pulse immer noch gross und selten,
„ 45 „ dasselbe, vorübergehende diastolische Stillstände bis nach 60 Minuten,
„ 63 „ Versuch abgebrochen.

Versuch 48.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,12 pCt. $SrCl_2$. Keine Wirkung.
Nach 2 Min. Blutfl. mit 0,24 pCt. $SrCl_2$,
„ 20 „ „ „ 0,36 „ „ Pulse werden selten und gross,
„ 24 „ „ „ 0,6 „ „ dasselbe,
„ 31 „ „ „ 0,66 „ „ dasselbe,
„ 34 „ „ „ 0,8 „ „ Pulse werden immer seltener und grösser,
„ 61 „ „ „ 1,04 „ „ dasselbe,
„ 65 „ „ „ 1,28 „ „ dasselbe,
„ 67 „ „ „ 1,76 „ „ dasselbe,
„ 70 „ „ „ 2,24 „ „ dasselbe,
„ 87 „ vorübergehender diastolischer Stillstand,
„ 88 „ (Blutfl. mit 2,72 pCt. $SrCl_2$) vorübergehender diastolischer Stillstand,
„ 90 „ „ „ 3,20 „ „
„ 100 „ „ „ 3,68 „ „ fortwährend verlängerte Diastole,
„ 107 „ „ „ 4,26 „ „ dasselbe,
„ 110 „ Pulse werden klein,
„ 111 „ (Blutfl. mit 4,5 pCt. $SrCl_2$) fortgesetzt kleine seltene Pulse mit stark verlängerten Diastolen,
„ 120 „ Versuch abgebrochen.

III. Endo- und exocardiale Darreichung.

Versuch 49.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,36 pCt. $SrCl_2$.
Sofort Kleinwerden der Pulse.
Nach 7 Min. vorübergehende diastolische Stillstände, die immer häufiger werden,
„ 20 „ vorübergehende Stillstände in Mittelstellung,
„ 22 „ definitiver Stillstand in Mittelstellung.



Versuch 50.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit innen 0,24 pCt. $SrCl_2$. — Vorübergehendes Absinken des Blutdruckes und Dikrotie der Pulse.

Nach 5 Min. Blutfl. auch aussen 0,24 pCt. $SrCl_2$,
„ 9 „ (Blutfl. innen und aussen 0,48 pCt. $SrCl_2$) Pulse werden seltener,
„ 25 „ fortwährend vorübergehende Stillstände in Diastole,
„ 28 „ (Blutfl. innen und aussen 0,6 pCt $SrCl_2$) dasselbe,
„ 42 „ „ „ „ „ 0,84 „ „ dasselbe,
„ 44 „ „ „ „ „ 1,08 „ „ einzelne grosse Pulse unterbrochen durch lange Diastolen,
„ 87 „ Versuch abgebrochen.

Da ich bei früherer Gelegenheit gesehen hatte, dass sich durch Radiumemanation nach anderer Richtung analoge Wirkungen erzielen liessen, wie durch Barium- und Calciumsalze, so prüfte ich, ob etwa auch gegenüber dem isolierten Froschherzen Radiumemanation der Erdalkalien ähnliche Wirkungen zu entwickeln imstande wäre. Es war dies bei der chemischen Verwandtschaft des Radiums mit den anderen Erdalkalien wohl denkbar.

Zu diesem Zweck wurden die Herzen am Apparat durchspült bzw. umspült von einer Flüssigkeit, welche bestand aus 125 ccm Blut + 250 ccm einer mit Emanation angereicherten 0,6 proc. Kochsalzlösung. Die Anreicherung dieser Lösung geschah mittels eines Neumannschen Activators und wurde, um eine recht hohe Concentration an Emanation zu erzielen, mehrere Tage lang fortgesetzt. Nach der Mischung wurde in der Blutflüssigkeit mittels eines Engler und Sievekingschen Fontaktoskopes die Stärke der Radioactivität bestimmt.

Versuch 51 (Endocardiale Darreichung).

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 22739 M.-E. im Liter.

Nach 5 Min. und nochmals nach 9 Min. plötzliches Kleinwerden der Pulse, zeitweilig sogar fast völliges Aufhören bei starker Verlängerung der Diastolen. Der Puls erholt sich aber rasch wieder und zeigt bis nach 210 Min. keine Veränderung, alsdann wird der Versuch abgebrochen.

Versuch 52 (Endo- und exocardiale Darreichung),

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit innen und aussen mit 72597 M.-E. im Liter.

Nach 5 Min. sind die anfangs grossen Pulse noch grösser und seltener geworden,
„ 25 „ werden die Pulse unregelmässig und zeigen starke Verlängerung der Diastolen,
„ 30 „ sind die Pulse wieder ganz normal und bleiben es bis nach Schluss des Versuches,
„ 184 „ Versuch abgebrochen.

Blutflüssigkeit am Schluss des Versuches: innen = 10000 M.-E. im Liter,
aussen = 33 M.-E. im Liter.

Versuch 53 (Endocardiale Darreichung).

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 22739 M.-E. im Liter.

Nach 19 Min. werden die Pulse grösser und seltener,
„ 33 „ sind sie wieder kleiner,
„ 42 „ ausgesprochene Dikrotie bis nach 54 Minuten,
„ 58 „ Pulse werden wieder normal, aber Blutdruck sinkt allmählich,
„ 88 „ die Pulse werden von jetzt ab immer seltener und kleiner,
„ 140 „ fangen die Pulse an unregelmässig zu werden,
„ 162 „ sind die Pulse sehr klein mit stark verlängerten Diastolen,
„ 195 „ definitiver Stillstand in Diastole.

Bei den Versuchen mit Radiumemanation fällt es auf, dass, abgesehen von Versuch 53, in welchem das Herz schliesslich zum diastolischen Stillstand kam, die Wirkungen am deutlichsten waren zu Beginn der Versuche, d. h. innerhalb der ersten 15 bzw. 30 Minuten. Die Erklärung hierfür gab eine Bestimmung der Radioactivität der angewandten Blutflüssigkeit am Schluss des Versuchs (Versuch 52). Nach dieser waren nämlich am Ende des Versuches, d. h. nach 184 Minuten, nur noch 10000 M.-E. im Liter Flüssigkeit innen und 33 M.-E. im Liter Flüssigkeit aussen erhalten.

Es ist dies auch erklärlich, denn da nach der Construction des Apparates die vom Herzen zurückgepumpte Blutflüssigkeit von oben in die Vorratskugel eintropft, so muss hei dieser Gelegenheit die darin enthaltene Emanation allmählich abgegeben werden. Und noch mehr muss dies der Fall sein beim Aufträufeln der Aussenflüssigkeit auf das aufgehängte Herz.

Jedenfalls sprechen diese Versuche mit Radiumemanation dafür, dass dieser Substanz analoge Wirkungen zukommen wie den Ionen der Erdalkalien.

Wie oben schon gesagt, wurden alle diese Versuche angestellt an einem modificierten Williamsschen Apparat, bei welchem das Herz unter einem Flüssigkeitsdruck von 20 cm steht. Da es nicht ausgeschlossen erscheint, dass diese Druckhöhe von Bedeutung für das frühere oder spätere Zustandekommen eines Herzstillstandes ist, so wurden auch einige Versuche angestellt, bei denen durch Horizontallegen einzelner Teile des Apparates die Druckdifferenz zwischen Flüssigkeitsspiegel in der Vorratskugel und Herzspitze nur noch 6 cm betrug.

Versuch 54.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,048 pCt. $BaCl_2$.

Das zunächst normal arbeitende Herz geht nach einigem Unregelmässigwerden der Pulse nach 32 Minuten in systolischen Stillstand über.

Versuch 55.

Herz von frischem Frosch. — Blutflüssigkeit mit 0,048 pCt. $BaCl_2$.

Das zunächst normal arbeitende Herz geht nach einigem Unregelmässigwerden der Pulse nach 33 Minuten in systolischen Stillstand über.

Diese Versuche ergeben also dieselben Zahlen, welche wir bei Anwendung der gleichen Chlor-Barium-Concentration in Versuch 3 und 4 bekommen hatten. Die Höhe des Flüssigkeitsdruckes bei dem Apparat übt also keinen Einfluss auf die Herztätigkeit aus.

Aus diesen Versuchen mit Erdalkalien und Radiumemanation geht hervor, dass alle diese Substanzen deutlich erkennbare und gut charakterisierte Wirkungen auf das isolierte Froschherz hervorrufen. Da bei einigen Versuchen sehr hohe Concentrationen angewandt werden mussten, so musste man daran denken, dass es sich vielleicht bei den beobachteten Erscheinungen um Concentrationswirkungen handeln könnte. Das war zwar von vornherein nach alledem, was wir über Wirkungen von Salzen auf das Herz wissen, nicht anzunehmen. Es wurde aber der Sicherheit halber noch ein Versuch angestellt mit einer 0,24 proc. Koch-



salzlösung, welche in ihrem osmotischen Wert entsprach den höchsten Concentrationen, welche von den Salzen der Erdalkalien endocardial angewandt wurden.

Bei diesem Versuch, bei welchem die angegebene Kochsalzlösung endocardial einwirken gelassen wurde, während eine Blutflüssigkeit der gewöhnlichen Zusammensetzung zur äusseren Bespülung des Herzens diente, zeigten sich wohl nach etwa 60 Minuten beginnend vorübergehende Unregelmässigkeiten im Pulse, aber trotzdem der Versuch bis 193 Minuten lang fortgesetzt wurde, auch kein zeitweiliges Aufhören der Pulsation, also keine Erscheinung, welche auf einen systolischen oder diastolischen Stillstand des Herzens hinwiese.

Wir dürfen also die beobachteten Erscheinungen auffassen als Wirkungen der in den angewandten Lösungen zur Wirkung kommenden Erdalkali-Ionen. Diese Wirkungen aufs isolierte Herz sind am stärksten beim Barium, dann folgt Calcium und Strontium, sie sind am schwächsten bei Radiumemanation.

Wie aus obigen Protokollen zu ersehen ist, kommt es bei endocardialer Darreichung bei $BaCl_2$ nach 0,04 pCt., bei $CaCl_2$ nach 0,16 pCt. und bei $SrCl_2$ nach 0,36 pCt. zum definitiven Stillstand in Systole. Diese Concentrationen sind berechnet nach dem Gehalt der Blutflüssigkeit an wasserfreien Salzen. In molecularer Concentration ausgedrückt würde also die in diesem Sinne wirksame Dosis betragen für

$$BaCl_2 = 2$$
$$CaCl_2 = 14$$
$$SrCl_2 = 8,5$$

oder die Wirkungsstärken von $BaCl_2 : CaCl_2 : SrCl_2$ würden sich verhalten wie 1 : 0,143 : 0,236.

Die Reihenfolge der 4 Elemente nach ihrem Wirkungswert gegenüber dem isolierten Froschherz wäre also: Ba, Sr, Ca, Ra.

Bei diesen Wirkungen aufs isolierte Herz handelt es sich um zweierlei:

Das eine Mal beobachtet man eine Verstärkung der Systole bis zum definitiven Stillstand in Systole, das andere Mal eine Vergrösserung der Diastole bis zum definitiven Stillstand in Diastole.

Die erstere Wirkung kommt durch hohe Concentration der Erdalkali-Ionen zustande, wenn diese hohe Concentration auf einmal zur Wirkung kommt.

Diese Art Wirkung tritt verhältnismässig rasch ein, je höher die Concentration, umso früher. Bei schwächerer Concentration kommt es wohl zunächst zu vorübergehendem systolischem Stillstand, bevor der definitive Stillstand einsetzt.

Bei allen solchen Fällen kann jedoch das Herz wieder zur normalen Tätigkeit angeregt werden, wenn hinterher das Herz mit giftfreier Nährflüssigkeit durchspült wird. Diese Tatsache ist längst bekannt, es sind deshalb oben die von mir angestellten diesbezüglichen Nachuntersuchungen nicht mit protokolliert worden.

Die zweite Art der Wirkung, welche schliesslich zum definitiven Stillstand in Diastole führen kann, sahen wir eintreten bei Verwendung niedriger concentrierter Lösungen. Der definitive Stillstand in Diastole

tritt fast niemals ein, ohne dass schon vorher vorübergehende diastolische Stillstände zu beobachten wären oder es wenigstens zu typischen Veränderungen der Pulsform gekommen wäre. Diese Veränderungen bestehen in einem Grösser- und Seltenerwerden der Pulse und in einer manchmal ausserordentlich deutlichen Verlängerung der Diastolen. In einzelnen Fällen kam es auch zu Dikrotie des Pulses.

Diese Art der Wirkung tritt, wie gesagt, ein bei Verwendung einer Blutflüssigkeit, welche die Erdalkali-Ionen nur in geringer Concentration enthält. Auch diese Tatsache ist schon bekannt. Sie ist namentlich von Werschinin studiert worden. Dass aber nicht allein der Concentrationsgrad der einwirkenden Lösung von Bedeutung für das Zustandekommen dieser Wirkung ist, das zeigen meine Versuche, bei denen die Concentration der durchspülenden Flüssigkeit allmählich gesteigert wurde. Bei diesen Versuchen kam es vielfach auch zu derartigen diastolischen Erscheinungen und schliesslichem Stillstand in Diastole, obwohl zuletzt ganz ausserordentlich hohe Concentrationen (bei endocardialer Darreichung 0,2 pCt. $BaCl_2$, 0,36 pCt. $CaCl_2$ und 0,72 pCt. $SrCl_2$) angewandt wurden.

Der Grund dafür, dass das eine Mal das Herz zum Stillstand in Diastole, das andere Mal zum Stillstand in Systole kommt, muss noch in etwas anderem liegen. Schmiedeberg (6) nimmt bekanntlich an, dass bei der Einwirkung der Digitalis-Glykoside, wobei gleichartige Erscheinungen zu beobachten sind, zu unterscheiden ist zwischen Wirkungen auf Innenschichten der Herzmuskulatur und Aussenschichten der Herzmuskulatur bzw. die diese Muskelschichten innervierenden Nervenelemente. Kommt ein Gift endocardial zur Wirkung in einer Concentration, welche genügend stark ist, um die Elemente der Herzinnenschicht zu erregen, so kommt es zum Stillstand in Systole. Ist die Concentration der von innen her einwirkenden Giftlösung jedoch nicht gross genug zum Zustandekommen dieser Wirkung, so sehen wir statt der geschilderten Einwirkung eine Erschlaffung des Herzens eintreten, welche nach Schmiedeberg beruht auf einer Giftwirkung der Lösung auf die äussere Herzschicht. D. h. die endocardial einwirkende Lösung, welche nicht Gift-Ionen genug besitzt, um die systolischen „Krampfscheinungen“ an den inneren Herzschichten auszulösen, gelangt allmählich durch Diffusion an die äusseren Herzschichten und bewirkt nunmehr in diesen die geschilderten diastolischen Erscheinungen bzw. Stillstände.

Es muss dabei zunächst dahingestellt bleiben, ob es sich bei diesen diastolischen Erscheinungen, wie Schmiedeberg meint, um eine erregende Einwirkung auf „activ erschlaffende“ Muskelfasern handelt, oder ob diese Erscheinungen vielmehr der Ausdruck sind für eine Erschlaffung infolge Lähmung (Parese) der betr. Muskelfasern.

Ich meinerseits habe stets den Eindruck gehabt, dass das letztere der Fall wäre, wenn ich bei den Versuchen das am Apparat arbeitende Herz nach einigen vorübergehenden diastolischen Erscheinungen so plötzlich in die stärkste diastolische Erweiterung übergehen sah.

Auch eine andere Ueberlegung lässt mich mehr zu der eben angegebenen Ansicht neigen.



Wie oben schon gesagt, treten diese diastolischen Erscheinungen mit schliesslichem Stillstand in Diastole auch ein bei Einwirkung derselben Gifte in hoher Ionenconcentration, wenn diese Concentration nicht von vornherein in der angewandten Nährflüssigkeit vorhanden war, sondern erst allmählich durch weiteres Zusetzen von Giftflüssigkeit darin erzeugt wurde.

Man kann sich diese Erscheinung unschwer so deuten, dass so schwach concentrierte Lösungen, ohne zunächst irgendwelche Wirkungen auf die inneren systolischen Faserschichten auszuüben, allmählich durch Diffusion hindurchtreten bis an die äusseren Schichten; und hier käme es dann zu diastolischen Wirkungen, trotzdem durch allmähliche Concentrationssteigerung schliesslich eine Ionenconcentration in der Nährflüssigkeit erreicht wurde, welche von vornherein ausgereicht hätte die systolischen Fasern der Innenschicht zu erregen.

Eine solche Erregung sehen wir aber nicht zustandekommen, ausser bei dem inbezug auf die systolischen Wirkungen, wie oben schon auseinandergesetzt, stärksten Erdalkali-Ion, dem Barium-Ion. In Versuch 10 und 11 kam es auch bei dieser Versuchsanordnung zu systolischem Herzstillstand. In allen anderen Versuchen mit $BaCl_2$, $CaCl_2$ und $SrCl_2$ überwiegen die diastolischen Wirkungen. Es scheint also, als ob die erregenden systolischen Wirkungen auf die Innenschicht nicht mehr zustandekommen könnten, wenn vorher oder gleichzeitig durch die nach den Aussenschichten diffundierte Flüssigkeit in diesen die erschlaffenden diastolischen Wirkungen ausgelöst werden. Auch diese Tatsache lässt mich, wie oben gesagt, zu der Ansicht neigen, dass es sich bei dieser diastolischen Erschlaffung nicht um erregende, sondern um lähmende Vorgänge handle.

Ich nehme aber ebenso wie Schmiedeberg an, dass es sich bei diesen beiden Wirkungsarten um Einwirkungen auf zwei verschiedene Fasergruppen im Herzen handelt und dass die Wirkung auf die äusseren diastolischen Faserschichten nur dann zustandekommen kann, wenn die Nährflüssigkeit durch Diffusion dort hingelangt. Die verschiedenen Ionen verhalten sich hierbei wohl ungleich. Die Ionen der Erdalkalien dringen anscheinend ziemlich rasch hindurch und bewirken dabei wahrscheinlich auch Veränderungen in dem mechanischen Zustande der Herzmusculatur. Das Herz wird für Flüssigkeit durchlässig.

Die von mir angewandte Versuchsanordnung liess ein solches Durchlässigwerden sofort erkennen, da das Herz frei aufgehängt war und von aussen überspült wurde und nicht, wie bei dem früheren Williamsschen Apparat in einem Becher mit Nährflüssigkeit arbeitete. Infolge dieser Anordnung war es ohne weiteres festzustellen, wenn von der endocardial einwirkenden Nährflüssigkeit ein Teil durch die Herzwand hindurchdrang und dadurch aus dem geschlossenen Kreislauf austrat. Es zeigte sich dies sofort in einem Absinken des Niveaus in der den Kreislauf versorgenden Vorratskugel.

Und so sehen wir denn auch bei sämtlichen länger dauernden Versuchen mit Erdalkalisalzen ein solches Durchlässigwerden des Herzens, wenn nicht infolge Einwirkung höherer Concentrationen es bereits vorher zum systolischen Stillstand gekommen ist. Calciumsalze zeigen dieses Durchdringen der Herzwand schon in sehr niedrigen Concentrationen



ohne dass gleichzeitig bereits diastolische Erscheinungen infolge Einwirkung auf die äusseren Faserschichten aufzutreten brauchen.

Dies ist z. B. regelmässig der Fall bei Verwendung der üblichen Ringerlösung mit 0,024 pCt. $CaCl_2$. Ein Versuch an meinem Apparat mit Verwendung von Ringerlösung als Nährflüssigkeit ergab, dass bereits nach 45 Minuten die angewandte Flüssigkeitsmenge von 50 ccm einmal durch das Herz gelaufen war. Nach 59 Minuten waren zum zweiten Mal 50 ccm durchgelaufen. Dabei zeigten die Pulse keinerlei Veränderungen. Der Versuch wurde nach 60 Minuten abgebrochen.

Diese Tatsache zeigt uns aber, dass die Verwendung von Ringerlösung als Nährflüssigkeit bei der Prüfung derartiger Gifte wie es die Erdalkali-Ionen sind, nicht zulässig ist.

Ich nehme an, dass meine in manchen Punkten von den Befunden Werschinins abweichenden Resultate zum grossen Teil ihren Grund darin haben, dass letzterer Ringerlösung, ich aber die oben mitgeteilte Blutlösung als Nährflüssigkeit zu den Versuchen verwandte.

Da es also von grosser Wichtigkeit zur Beurteilung derartiger Wirkungen am isolierten Froschherz ist festzustellen, ob etwa das Herz während des Versuches für die Flüssigkeit durchlässig wird, so erscheinen mir auch alle Methoden für derartige Versuche unzulässig, bei denen das Herz seine Bewegungen mittels Häkchenschreibung aufzeichnet, denn die bei Anbringung des Häkchens unvermeidliche Verletzung des Herzmuskels kann diesen von vornherein durchlässig machen.

Nach dem bisher Gesagten erschien es natürlich, dass, wie auch Werschinin schon behauptet hat, man bei exocardialer Darreichung diastolischen Stillstand erzielt auch bei Anwendung so hoher Concentrationen, welche bei endocardialer Anwendung noch systolischen Stillstand hervorrufen.

Dies geht auch aus meinen Versuchen hervor. Trotz Anwendung ausserordentlich hoher Concentration konnte ich nur in Versuch 35 mit $CaCl_2$ überhaupt einen Herzstillstand in Diastole erzielen, aber auch in allen anderen Versuchen mit $CaCl_2$, sowie mit $BaCl_2$ und $SrCl_2$ traten immer nur diastolische Erscheinungen auf. Nicht ein einziges Mal beobachtete ich einen auch nur vorübergehenden Stillstand in Systole.

Dass ich bei ausschliesslich exocardialer Einwirkung der Giftlösungen fast niemals Herzstillstand erreichte, lag daran, dass ich meine Versuche nicht gern länger als 60 Minuten lang ausdehnte. Ich bin der Ansicht, dass auch bei sorgfältigster Ueberwachung der Versuche ein am Froschherzapparat aufgehängtes isoliertes Froschherz nicht stundenlang vollkommen normal arbeiten kann. Die schon beim Einbinden unvermeidlichen Schädigungen, welche zunächst nicht erkennbar sind, und wohl auch manche andere unübersehbare schädigende Einflüsse, die das Herz während des Versuches treffen, werden schliesslich zu Störungen der Herzaction führen müssen. Bei dem einen Herz werden diese früher, bei dem andern später eintreten. Wir können daher niemals mit Sicherheit sagen, ob die nach stundenlangem Arbeiten eines isolierten Herzens am Apparat auftretenden Veränderungen in der Herztätigkeit herrühren von solchen uns in Art und Grösse nicht erkennbaren äusseren Schädi-



gungen oder von der Giftwirkung der von uns der Nährflüssigkeit zugesetzten Substanz.

Bei exocardialer Darreichung muss man also, wie gesagt, sehr hohe Concentrationen anwenden, um überhaupt Wirkungen am isolierten Herzen zu sehen. Das Herz ist offenbar gegen das Eindringen von Giften von aussen her sehr gut geschützt. Ganz undurchlässig ist es aber auch in in der Richtung von aussen nach innen nicht, wie auch aus meinen Versuchen hervorgeht. Lässt man nun, wie ich es in einer Reihe von Versuchen getan habe, die Giftlösung von aussen und von innen her einwirken, so wird sich einmal eine Verstärkung der Wirkung zeigen, zweitens aber auch die Art der Wirkung verändert sein derart, dass die diastolischen Wirkungen die systolischen Wirkungen überwiegen.

Das ergibt auch ein Vergleich meiner oben mitgeteilten Versuche mit endocardialer und exocardialer Darreichung gegenüber den Versuchen nur mit endocardialer Vergiftung. Interessant und nach dem bisher Gesagten verständlich ist es, dass in einzelnen dieser Versuche bei dem Antagonismus zwischen den Einwirkungen der Giftlösung auf die systolischen Innenfasern und die diastolischen Aussenfasern es schliesslich zu einem Herzstillstand in einer ausgesprochenen Mittelstellung gekommen ist.

Es ist anzunehmen, dass auch anderweitige Schädigungen des Herzens nicht nur ein früheres Eintreten der Giftwirkung bewirken könnten, sondern auch eine Veränderung dieser Wirkung in qualitativer Hinsicht derart, dass — vielleicht infolge erhöhter Durchlässigkeit eines Herzens — schon frühzeitig diastolische Erschlaffungszustände auftreten.

Wenn man aber vergleichende Untersuchungen anstellen will, so ist Vorbedingung, dass das Material, an welchem diese Versuche gemacht werden, ein möglichst gleichmässiges ist. Aus diesem Grunde beobachtete ich auch die oben schon erwähnten Vorsichtsmaassregeln in der Auswahl der zu den Versuchen benutzten Herzen.

Diese Resultate zu berücksichtigen, ist von grosser Wichtigkeit bei der Frage nach der therapeutischen Verwendbarkeit dieser Salze.

Bekanntlich wird seit Jahren bereits $BaCl_2$ gelegentlich anstelle von Digitalispräparaten bei Herzkranken verwendet. Das Bariumsalz ist wohl auch das einzige, welches wirksam genug ist, um es zur therapeutischen Verwendung geeignet erscheinen zu lassen. Aber auch bei diesem ist das oben Gesagte zu beachten. Grosse Dosen bringen ja, wie wir gesehen haben, unbedingt am isolierten Herzen systolischen Stillstand zustande. Bei kleineren Dosen, wie wir sie doch therapeutisch von solchen Herzmitteln nur verwenden, kommen neben diesen systolischen Wirkungen auch allmählich die Wirkungen auf die diastolischen Aussenfasern zustande.

Es ist nicht ausgeschlossen, dass diese Wirkungen früher eintreten bei einem erschlafften oder vielleicht in der Musculatur krankhaft veränderten Herzen. Dass solche diastolische Erschlaffungen gerade das Gegenteil sind von dem, was wir therapeutisch bei der Verwendung solcher Herzmittel erzielen wollen, ist selbstverständlich.

Aus diesem Grunde muss die Verwendung von Salzen der Erdalkalien als Herzmittel bei Herzkranken äusserst bedenklich erscheinen.



Literatur.

1. Poulsson, Ueber die verschiedene Wirkung des Bariumchlorids auf das Froschherz bei innerlicher und äusserlicher Application. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1910. Bd. 62. S. 365.
2. Werschinin, Ueber die Herzwirkung der Bariumionen. Ebenda. 1911. Bd. 66. S. 191.
3. Trendelenburg, Vergleichende Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus und die Wirkungsintensität glykositischer Herzgifte. Ebenda. 1909. Bd. 61. S. 256.
4. Schmiedeberg, Untersuchungen über die Bestimmung des pharmakologischen Wirkungswertes der getrockneten Blätter von Digitalis purpurea. Ebenda. 1910. Bd. 62. S. 307.
5. Holste, Zur Wertbestimmung von Herzmitteln. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therapie. Bd. 15.
6. Schmiedeberg, Ueber den Mechanismus der Hemmungswirkung am Herzen. Ein Beitrag zur Physiologie des Herzens auf Grund pharmakologischer Tatsachen. Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiolog. Abt. 1910.



XII.

Aus dem pharmakologischen Institut der k. k. böhmischen Universität in Prag
(Vorstand: Prof. K. Ritter v. Lhoták).

Kritisches und Experimentelles über die cumulative Wirkung der Strophanthine.

Von

cand. med. **Karel Klein,**
Demonstrator am Institut.

(Mit 2 Abbildungen im Text.)

I.

Im Jahre 1904 veröffentlichte Albert Fraenkel eine Arbeit über die cumulative Wirkung der Digitaliskörper[1]). Diese Arbeit ist die einzige neuere Arbeit, ausschliesslich dem Problem der Cumulation der Digitaliskörper gewidmet, ihre Ergebnisse werden auch überall in der Literatur angeführt, trotzdem man gegen die experimentellen Bedingungen derselben Verschiedenes einwenden kann. Deshalb wurde ich von Herrn Prof. Lhoták aufgefordert, die Arbeit Fraenkels einer Controlle zu unterziehen. Ich wählte deshalb die gleiche Methode, deren sich Fraenkel bediente und hatte anfangs die Absicht, die ganze Arbeit Fraenkels zu wiederholen, aber gleich bei den ersten Versuchen wurde meine Aufmerksamkeit auf ein anderes Gebiet abgelenkt, so dass diese meine Arbeit nur für einige Versuche Fraenkels als Controlle dienen kann. Da aber Fraenkels Ergebnisse bei allen von ihm untersuchten Substanzen im Grunde identisch waren, so bin ich sicher berechtigt, auf Grund der Untersuchungen über Strophanthine und das Ouabain Hoffmann-La Roche die ganze Arbeit Fraenkels zu beurteilen, soweit es natürlich überhaupt erlaubt ist, die einzelnen Digitaliskörper untereinander zu vergleichen.

Die Experimente wurden an Katzen ausgeführt. Als Indicator der Wirkung wurde zuerst nach Fraenkels Muster die Pulsfrequenz gewählt, wobei natürlich alle anderen Vergiftungserscheinungen sorgfältig beobachtet wurden. Die Pulsfrequenz wurde mittels Mareyschen Cardiographen am Kymographion registriert, was, wie bekannt, nach ganz kurzer Zeit beinahe bei allen Tieren sehr glatt gelingt. Fraenkel hält die Veränderungen der Pulsfrequenz für „einen sicheren Gradmesser für die Veränderung der Kreislaufverhältnisse durch Digitaliskörper", so dass er das Recht zu haben glaubt, „aus dem Eintritt und aus der Stärke

1) A. Fraenkel, Vergleichende Untersuchungen über die cumulative Wirkung der Digitaliskörper. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 51.



der Pulsverlangsamung auf das Bestehen einer Digitaliswirkung und auf den Grad derselben zu schliessen".

Dieser Gradmesser schien uns gleich bei den ersten Versuchen etwas unzuverlässig, denn es fiel uns auf, dass verschiedene Tiere grosse Differenzen in der Pulsfrequenz aufweisen. Und gleich anfangs stellte sich heraus, dass man unsere Versuchstiere ungefähr in zwei Typen teilen kann, und zwar in Katzen mit einer normal hohen Pulsfrequenz (mehr als 200 in der Minute) und in Katzen mit einer niedrigen Pulsfrequenz (unter 200 in der Minute). Fraenkel notiert diese für experimentelle Arbeit überaus wichtige Tatsache nicht; als normale Pulsfrequenz hält er 200—250 Schläge pro Minute und bemerkt auch nicht, dass er nur gewisse Tiere zu den Versuchszwecken gewählt hätte. Er bemerkt nur, dass „einzelne widerspenstige Tiere ausgeschaltet werden müssen". Im Gegenteil, er hebt hervor, dass „im Vergleich zu anderen toxikologischen Gruppen bei den Digitaliskörpern die Individualität des einzelnen Versuchstieres eine sehr geringe Rolle spielt". Diese Behauptung Fraenkels, insbesondere soweit sie die Pulsfrequenzveränderung betrifft, können wir nicht bestätigen, im Gegenteil: unsere Versuche zeigen, dass die Beurteilung der Veränderungen der Pulsfrequenz mit einer besonderen Vorsicht geschehen muss und dass einzelne Tiere mit verschiedenen Veränderungen der Pulsfrequenz reagieren. Als Versuche, die diesen Schluss befestigen sollten, schon abgeschlossen waren und ich Analogien aus der menschlichen Pathologie sammelte, fand ich in einer anderen Arbeit von Fraenkel diesen interessanten Passus[1]): „Bei dem gleichmässigen Material gesunder Tiere stellte sich bei nichttoxischen Dosen die Pulsverlangsamung als eine so regelmässige Erscheinung ein, dass sie als Gradmesser für die Digitaliswirkung dienen konnte, aber auch bei diesen Versuchen mussten zeitweise Tiere (Katzen) ausgeschaltet werden, welche, ohne krank zu sein, einen gegen die Norm langsamen Puls zeigten." Es ist unbegreiflich, warum Fraenkel in seiner experimentellen Arbeit diese für die Experimentatoren sicher wichtige Tatsache überhaupt nicht erwähnte, und sogar die Gleichheit der Reaktion einzelner Versuchstiere betonte. In der angeführten Bemerkung Fraenkels sehe ich einen Beweis gegen seine und für meine entgegengesetzte Behauptung.

Als Beweis, was für eine Rolle der individuelle Vagustonus spielt, seien einige Versuche angeführt.

Tabelle I.

Katze 26.				Katze 13.			
Datum	Zeit	Puls-frequenz	Bemerkungen.	Datum	Zeit	Puls-frequenz	Bemerkungen.
10. 4.	—	276		10. 4.	—	180	
11. 4.	—	272			—	164	
12. 4.	—	268			—	170	
13. 4.	—	236			—	160	
14. 4.	—	220			—	160	
15. 4.	—	216			—	188	
16. 4.	—	230			—	204	

1) A. Fraenkel, Ueber Digitalistherapie. Ergebn. d. inn. Med. Bd. 1.



Katze 26.

Datum	Zeit	Puls-frequenz	Bemerkungen.
17. 4.	—	180	
18. 4.	—	270	
19. 4.	—	240	
20. 4.	10 h 55'	236	Katze wiegt 2760 g.
	11 h 25'	268	10 h 57' Injection von
	11 h 45'	—	0,15 mg Strophanthin
	12 h 10'	240	Boehringer. Kein Er-
	12 h 20'	260	brechen u. keine Ver-
	1 h 10'	224	giftungssymptome.
	1 h 35'	212 (240)	(Die eingeklammerten
	1 h 55'	212	Zahlen geben d. Maxi-
	2 h 15'	208	mum d. Pulsfrequenz
	2 h 40'	196	an, wenn während der
	3 h 05'	192	Registrierung d. Puls
	3 h 45'	184 (240)	unregelmässig war.)
	4 h 10'	212	
	4 h 45'	212	
	5 h 20'	184	
	6 h	172	
	7 h 36'	204 (248)	
21. 4.	8 h 15'	212	Keine Injection.
	8 h 45'	176	Tier munter.
	9 h 30'	220	
	10 h 40'	204	
	12 h 05'	180	
	1 h 45'	156	
	2 h 05'	152	
	2 h 20'	140	
	3 h 15'	200	
	4 h	180	
	4 h 35'	160	
	5 h 10'	160	
22. 4.	8 h 30'	192	
	10 h 05'	157	
	12 h	172	
23. 4.	—	172	
24. 4.	—	192	
25. 4.	—	180	
26. 4.	—	200	
27. 4.	—	232	
28. 4.	—	200	

Katze 13.

Datum	Zeit	Puls-frequenz	Bemerkungen.
	—	180	
	—	156	
	—	192	
20. 4.	10 h 50'	170	Katze wiegt 3150 g.
	—	196 (204)	10 h 52' Injection von
	—	216	0,15 mg Strophanthin
	—	212	Boehringer. Keine Ver-
	—	208	giftungserscheinung.
	—	208	nach der Injection.
	—	192	
	—	216	
	—	220	
	—	192	
	—	170 (220)	
	—	204	
	—	180	
	—	208	
	—	180 (196)	
	—	172	
	—	152	
21. 4.	—	188	
	—	132 (160)	
	—	132 (160)	
	—	168	
	—	140	Injection wie gestern.
	1 h 45'	152	Nach 20' Erbrechen.
	2 h 05'	168 (200)	1 h 20' wieder „
	2 h 20'	172	1 h 45' „ „
	2 h 50'	180	Den ganzen Nach-
	3 h 15'	184	mittag während der
	3 h 30'	208	Pulsregistrierung
	4 h	188	Salivation.
	4 h 15'	196	
	4 h 35'	224	
	5 h 10'	188 (204)	
	5 h 40'	170	
	6 h	192	Keine Injection.
22. 4.	8 h 10'	160	
	8 h 30'	156	
	12 h	156	Tier gesund.
23. 4.	—	160	
24. 4.	—	156	
25. 4.	—	156	

Aus der Tabelle ist ohne weiteres ersichtlich, dass Strophanthin Boehringer in grösseren Dosen, die aber noch keine Vergiftungserscheinungen hervorrufen, eine grosse Labilität der Pulsfrequenz herbeiführt, so dass Tachycardie mit Bradycardie in kleinen Intervallen wechselt. Bei der Katze 13, die normal eine niedrige Pulsfrequenz hat, kann man zugleich beobachten, dass der Puls mehr zu einer Beschleunigung, als zu einer Verlangsamung tendiert, bei der Katze mit normal hoher Pulsfrequenz ist eine langsam fortschreitende Verlangsamung bemerkbar. Es ist selbstverständlich, dass diese Beschleunigung bzw. Verlangsamung der Pulsfrequenz nicht mit der mathematischen Regelmässigkeit einer chemischen Reaktion vor sich geht, es handelt sich ja um eine sehr




subtile biologische Erscheinung; aber eine allgemeine Tendenz zur Pulsbeschleunigung bei Tieren mit normal langsamer Pulsfrequenz und zur Pulsverlangsamung bei Tieren mit normal hoher Pulsfrequenz ist bei dieser Versuchsanordnung evident. Diese auf den ersten Blick vielleicht paradoxe Erscheinung ist aber nicht ohne Analogien. Wie die pharmakologischen Untersuchungen der letzten Zeit lehren, hängt die Wirkung einer Substanz in hohem Masse von dem Zustand der Organe ab, auf die sie zu wirken hat. Und da beobachtete man ein interessantes Factum, dass nämlich toxisch wirkende Substanzen oft das Organ in einen Zustand zu überführen trachten, der dem entgegengesetzt ist, in dem das Organ vor der Wirkung des Toxicums sich befand. So beobachtete Vanýsek[1]) in unserem Institute, dass ein Hypertonus der glatten Muskel durch verschiedene Substanzen erniedrigt und Hypotonus durch dieselben Substanzen erhöht wird. Dale[2]), um noch ein Beispiel anzuführen, gibt an, dass p-Hydroxyphenylaethylamin den trächtigen Katzenuterus zur Contraction bringt, bei nichtträchtigem Zustand aber umgekehrt die Contractionen hemmt. Es ergibt sich aus dem Gesagten eine wohl berechtigte Hypothese, dass wir es bei unseren Katzen mutatis mutandis mit einer ähnlichen Erscheinung zu tun haben: das Strophanthin zeigt das Bestreben, das Herz in einen seinem früheren Zustande entgegengesetzten Zustand überzuführen. Die Pulsverlangsamung, die man endlich manchmal auch bei den „langsamen“ Tieren beobachtet, ist nie so ausgeprägt wie bei den „schnellen“ und stellt sich immer später ein. Im Lichte dieser Versuchsergebnisse können wir sicher Fraenkel nicht zustimmen, wenn er alle Katzen als „gleichmässiges“ Material betrachtet.

Aber man könnte vielleicht einwenden, dass es sich in den angeführten Versuchen um ziemlich grosse Dosen handelte, Fraenkel aber mit kleinen Gaben arbeitete, so dass die Verhältnisse nicht identisch waren. Aber wir verfügen über Experimente, die mit voller Sicherheit zeigen, dass die individuellen Schwankungen der Pulsfrequenz eine grosse Rolle spielen können, so dass sie manchmal einer richtigen Beurteilung des Versuches im Wege stehen. Die Pulsfrequenz einer normalen Katze ist nämlich nicht so constant, dass man mit Sicherheit bestimmen könnte, wo eine Veränderung gegen die Norm beginnt, insbesondere wenn es sich um kleine Abweichungen handelt[3]). Es ist dann im Laufe des Versuches manchmal sehr schwer zu beurteilen, wo die Wirkung der applicierten Dosis beginnt und wo man noch mit den normalen Schwankungen zu tun hat. Die Inconstanz der Pulsfrequenz einer normalen Katze wollen wir durch das Schema der Pulsfrequenz zweier Katzen demonstrieren, die wir als Controlle zu anderen Zwecken benutzten und die täglich 0,25 ccm destilliertes Wasser

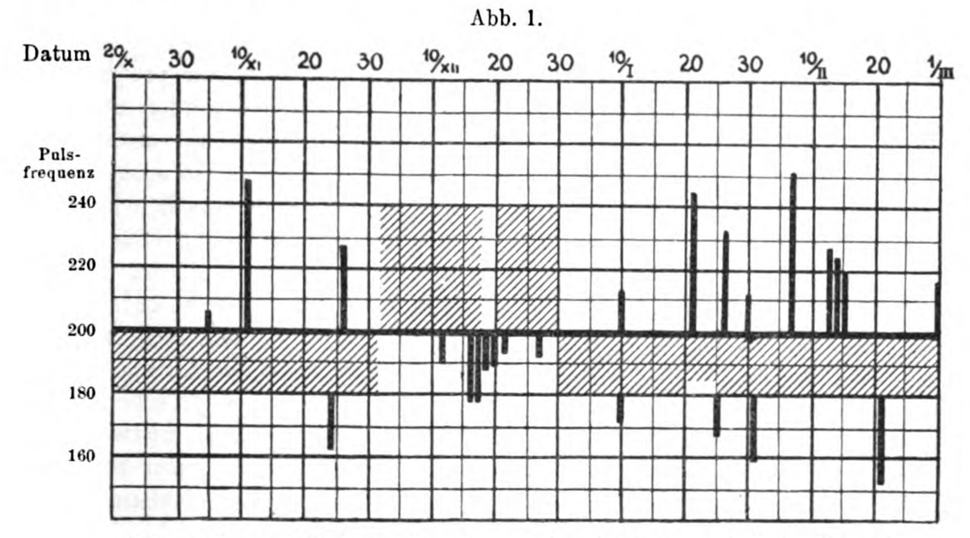
1) Vanýsek, O účinku některých látek na tonus hladkéh ovalu. Lék. Rozl. III.

2) H. H. Dale, The active principles of Ergot. Brit. med. journ. 1910. p. 1610.

3) Es ist natürlich möglich, dass Fraenkel zufällig Tiere mit regelmässigerer Pulsfrequenz in die Hände bekam als wir, so dass ihm dieser Umstand nicht so sehr auffiel.

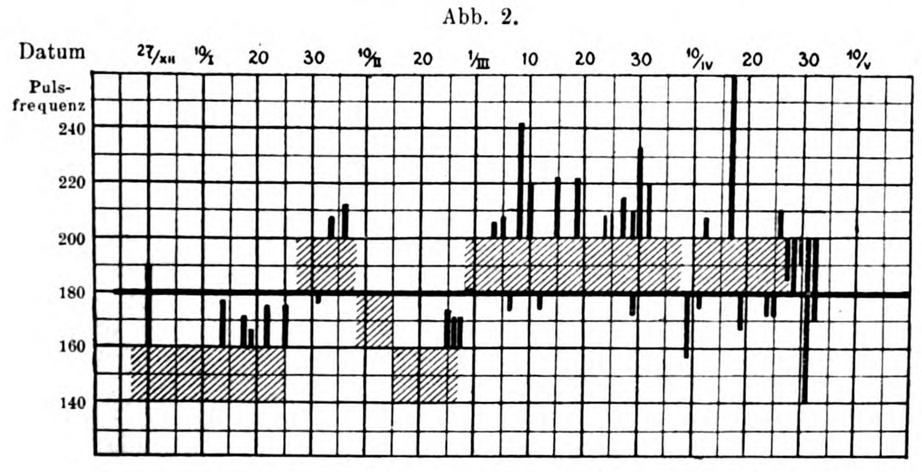
subcutan injiciert bekamen, aber sonst unter genau denselben Bedingungen lebten, wie alle anderen in den Versuchen gebrauchten Tiere (Abbildungen 1 und 2).

Abb. 1.



Schema der periodischen Schwankungen der Pulsfrequenz bei der Katze 12.

Abb. 2.



Schema der periodischen Schwankungen der Pulsfrequenz bei der Katze 18.

Aus dem Schema kann man leicht ersehen, dass bei beiden Tieren Perioden einer hohen Pulsfrequenz mit solchen, in denen eine niedrige Pulsfrequenz im Vordergrund steht, unregelmässig wechseln. Wir betonen ausdrücklich, dass es sich um längere Perioden handelt und nicht um einen zufälligen Befund an dem oder jenem Tage. Man findet also bei einer normalen Katze Perioden in der Pulsfrequenz, die mit denjenigen identisch sind, die man durch Verabreichung der Digitaliskörper hervorrufen kann. Wo haben wir dann die Sicherheit, dass man in dem oder jenem Versuche wirklich mit einer Digitaliswirkung zu tun hat? Aus dem Gesagten geht also hervor, dass man die Ver-

änderung der Pulsfrequenz nur dann als einen verlässlichen Indicator der Digitaliswirkung betrachten kann, wo die Veränderung **eine auffallende, andauernde und jede Zufälligkeit ausschliessende** ist.

Den Versuchen von Fraenkel haftet aber noch ein anderer experimenteller Mangel an, dem man leider in vielen pharmakologischen Arbeiten begegnet. Die angewandte Dosis wird nämlich nur pro Kilogramm Tier angegeben und die so erreichten Ergebnisse werden untereinander verglichen. In der Arbeit Fraenkels vermissen wir auch bei einigen Versuchen die Angabe über das Gewicht des Tieres, so dass man sich keine Vorstellung über die gesamte angewandte Gabe machen kann. Dass man durch dieses Vorgehen zu einer falschen Vorstellung über den Grad der Wirkungsstärke der einzelnen Substanzen gelangt, ist ohne weiteres klar und durch sorgfältige Berechnung der Fraenkelschen Tafel kann man dann auch das Gegenteil dessen erschliessen, wozu Fraenkel gelangte. (An der Richtigkeit der Ergebnisse der Fraenkelschen Arbeit wollen wir natürlich nicht zweifeln, sie waren ja schon auf Grund der klinischen Beobachtung mit Sicherheit zu erwarten, wir wollen nur hervorheben, dass die Fraenkelschen Tafeln nicht zu jenen Folgerungen zwingen.) Es ist also notwendig, falls man vergleichbare Ergebnisse erzielen will, auch die gesamte applicierte Gabe nicht ausser acht zu lassen und nicht nur die Dosis pro Kilogramm als Grundlage zu stellen. Dass auch diese Dosis eine Rolle spielt, ist selbstverständlich. Es ergibt sich daraus also die Folgerung, dass man zu Versuchen, die man miteinander vergleichen will, nur Tiere von möglichst gleichem Gewicht wählen darf, damit der Dosis pro Kilogramm ebenso wie der Gesamtdosis Rechnung getragen werde. Als Beweis für die Richtigkeit dieser Folgerung seien folgende Versuche angeführt.

Tabelle II.

Katze 4.
Im Institut seit 15. 8. 1913.

Datum	
2. 9.	Katze wiegt 3700 g. 9 Uhr 50 Min. Injection von 0,2 mg Strophanthin Boehringer, d. h. ungefähr 0,05 mg pro Kilogramm.
3. 9.	Dieselbe Injection. Etwa $^1/_2$ Stunde später Erbrechen, das sich nachmittags einigemal wiederholt.
4. 9.	Tier frisst nicht, keine Injection.
9. 9.	Vollkommen gesund; 10 Uhr 45 Min. Injection wie am 2. 9.
10. 9.	12 Min. 10 Min. Injection wie gestern, etwa 20 Min. nachher einigemal Erbrechen, das sich dann noch wiederholt.
11. 9.	11 Uhr 45 Min. dieselbe Injection, etwa 20 Min. nachher Erbrechen. 1 Uhr 45 Min. tot aufgefunden.

Katze 5.
Im Institut seit 27. 8. 1913.

Datum	
9. 9.	Katze wiegt 2120 g. 10 Uhr 37 Min. Injection von 0,1 mg Strophanthin Boehringer, d. h. etwa 0,05 mg pro Kilogramm.
10. 9.	Injection wie am 9. 9., nachmittags einmal Erbrechen.
11. 9.	Dieselbe Injection, nachmittags einigemal Erbrechen.
12. 9.	Tier frisst wenig, keine Injection.
13. 9.	Gesund.
16. 9.	Injection wie am 9. 9.
17. 9.	Dasselbe, kein Erbrechen.
18. 9.	Dasselbe, etwa $1^1/_2$ Stunden nachher Erbrechen.
19. 9.	Injection wie gestern, etwa $^1/_2$ Stunde nach der Injection Erbrechen. Saliv.
20. 9.	Dasselbe, Erbrechen, Salivation.
21. 9.	Tier frisst nicht, dieselbe Injection, etwa 2 Std. nachher tot aufgefunden.

In beiden Versuchen wurde die **gleiche Dosis pro Kilogramm**, aber **verschiedene Gesamtdosis** injiciert. Katze 4 zeigt schon nach der 2. Injection schwere Vergiftungssymptome und unterliegt bei Wieder-

holung des Versuches nach der 3. Injection, Katze 5 zeigt schwerere Vergiftungssymptome erst nach der 3. Injection und erträgt bei wiederholtem Versuch 6 Gaben, bevor sie dadurch getötet wird. Es ist klar, dass da die Gesamtdosis entschieden hat; aber dass man auch die Dosis pro Kilogramm Tier nicht vernachlässigen darf, zeigt ein Vergleich des Versuchs Nr. 4 mit Nr. 8.

Tabelle III.

Katze 8. (Im Institut seit 3. 9. 1913.)

9. 9. Katze wiegt 2000 g. 10 Uhr 30 Min. Injection von 0,2 mg Strophanthin Boehringer, d. h. Gesamtdosis wie Katze 4, aber zweifache Gabe pro Kilogramm. Etwa 1 Stunde nachher Erbrechen.
10. 9. Frisst, keine Injection.
16. 9. 12 Uhr 10 Min. Injection wie am 9. 9. Nach 40 Min. Erbrechen, das sich im Laufe des Nachmittags einigemal wiederholt.
17. 9. Läuft im Stalle herum, frisst. 11 Uhr 45 Min. die Hälfte der gestrigen Gabe subcutan injiciert. Nach 1 Stunde zweimaliges Erbrechen. Um 2 Uhr tot aufgefunden.

Diejenige Gesamtdosis, welche bei Katze 4 keine Vergiftungserscheinungen hervorrief, verursachte hier eine schwere Vergiftung und beschädigte bei Wiederholung des Versuches den Organismus in dem Masse, dass am folgenden Tage nur die halbe Dosis zur tödlichen Vergiftung genügte. Offenbar war da wieder die Dosis pro Kilogramm im Spiele.

Tabelle IV.

Katze 25 (vgl. Katze 2 und 7). — Im Institut seit 8. 4. 1914.

20. 4. Katze wiegt 2400 g. Injection von 0,05 mg Strophanthin Boehringer. Dieselbe Injection wird dann täglich wiederholt.
22. 4. Etwa 45 Min. nach der Injection zweimaliges Erbrechen.
27. 4. Injection auf 0,04 mg herabgesetzt und von diesem Tage ab täglich nur 0,04 mg injiciert.
29. 4. Salivation, die sich bis zum 8. 5. während der Pulsregistrierung wiederholt. (Näheres siehe die folgende Arbeit.)
11. 5. Tier sehr matt, keine Salivation.
18. 5. Nachts gestorben.

Dieses Experiment soll demonstrieren, wie man mit der Individualität der einzelnen Tiere zu rechnen hat. Das Tier geht vor Ablauf eines Monats nach Gaben zugrunde, welche andere Tiere 2 bzw. 10 Monate vertrugen! Darf man da behaupten, dass die Individualität der Tiere eine geringe Rolle spielt?

Durch diese Bemerkungen und Versuche wollten wir näher die Versuchsbedingungen bestimmen, denn dies gehört nach unserer Ansicht zu den ersten Aufgaben der experimentellen pharmakologischen Forschung und unterscheidet auch am meisten das Experiment von der klinischen Beobachtung. Es wurde festgestellt:

1. Die Veränderungen der Pulsfrequenz können nur mit grösster Vorsicht als Indicator der Digitaliswirkung benutzt werden.
2. Katzen mit normal langsamer Pulsfrequenz reagieren anders (mit Pulsbeschleunigung) auf Strophanthininjectionen als Katzen mit normal hoher Pulsfrequenz; sie sind deshalb zu derartigen Versuchen nicht gut geeignet.



3. Die normale Pulsfrequenz der Katze ist periodischen Schwankungen, die einen Unterschied bis zu 80 Schlägen pro Minute aufweisen, unterworfen.
4. Die Individualität der einzelnen Versuchstiere spielt demnach eine grosse Rolle.
5. Die wirksame Gabe muss nicht nur pro Kilogramm, sondern auch in ihrer Gesamtheit bestimmt werden, denn beides übt einen Einfluss auf das Ergebnis des Versuches aus.

II.

Versuche mit Strophanthin Boehringer.

Alle Versuchstiere wurden vor der Verwendung einige Zeit im Institute gehalten und der Puls wurde täglich registriert, einerseits um die annähernd normale Pulsfrequenz des betreffenden Tieres zu ermitteln, andererseits um die Tiere an die Pulsregistrierung zu gewöhnen. Bei den Versuchen wurde die Pulsfrequenz immer unmittelbar vor der Injection registriert und dann in einzelnen Versuchen einigemal am Tage. Die Lösungen, die bei allen Tieren subcutan injiciert wurden, wurden jede Woche frisch hergestellt. In dieser Frist bleibt, wie durch specielle Versuche an Froschherzen festgestellt wurde, ihre Wirkungsstärke unverändert.

Tabelle I zeigt den Verlauf der Wirkung einer grossen Gabe. Aus dem Versuch 26 ist ersichtlich, dass die Pulsverlangsamung sich etwa nach 4 Stunden einstellt, die Verlangsamung nimmt dann fortwährend zu, um ihr Maximum den nächsten Tag zu erreichen. Den zweiten Tag nach der Injection kann man eine Pulsverlangsamung auch bei normal „langsamen“ Katzen wahrnehmen, wo sie am Tage der Injection nicht nachweisbar war. Ganz analoge Verhältnisse zeigt der Versuch 4 und 5, deren Protokolle schon oben angeführt wurden. Es ist bei diesen Versuchen noch hervorzuheben, dass beide Katzen zum „langsamen“ Typus gehörten, so dass bei ihnen eher von einer Beschleunigung als von einer Verlangsamung der Pulsfrequenz gesprochen werden kann. Es sind dies also ähnliche Vorgänge, wie wir sie bei Katze 13 näher beschrieben haben.

Das Erbrechen, das sich nach grösseren Gaben einstellt, kann man manchmal schon innerhalb 45 Minuten, längstens 2 Stunden nach der Injection beobachten, was die rasche Wirkung des Strophanthins sehr schön demonstriert. Das Erbrechen wiederholt sich noch im Laufe der nächsten 6—7 Stunden. Nach dieser Zeit pflegen die Tiere nicht mehr zu erbrechen. Es ist interessant zu bemerken, dass diejenige Wirkung des Strophanthins, welche das Erbrechen verursacht, nicht parallel geht mit der Herzwirkung des Strophanthins; auf diese Discrepanz der Wirkung auf einzelne Teile des Organismus wird später noch eingegangen werden.

Wenn einmal die Herzwirkung eingetreten ist, hält sie dann sehr lange an, was am besten durch den Versuch 3 demonstriert werden kann, wo noch am 23. Tage nach der Injection die Pulsfrequenz nicht normal ist.



Tabelle V.
Katze 3.

Datum	Zeit	Pulsfrequenz	Bemerkungen.
Bis zum 4. 7.	—	208—230	Wiegt 2540 g. 9 Uhr früh Injection 0,25 mg Strophanthin Boehringer (0,1 pro Kilogramm). Nachher Erbrechen.
5. 9.	9 Uhr	224	
	10 „	196	
	3 „	210	
	5 „	200	
	6 „	210	
6. 7.	9 „	160	Frisst, keine Injection.
7. 7.	—	190	
8. 7.	—	176	
bis zum 27. 7.	—	170—180	An einzelnen Tagen sinkt die Pulsfrequenz bis auf 164, bzw. steigt bis auf 220 Schl. pro Min.
28. 7.	—	212	Injection wie am 5. 7., Erbrechen 1 Stunde nach der Injection.
	2 Uhr	200	
	3 „	160	
	4 „	216	
	6 „	168	
	8 „	168	
29. 7.	—	172	
30. 7.	—	170	
31. 7.	—	208	
1. 8.	—	200	
2. 8.	—	180	
3. 8.	—	192	
4. 8.	11½ Uhr	192	Injection wie am 5. 7., Erbrechen.
	12 „	220	
	2 „	200	
	3 „	232	
	4 „	228	
	5 „	216	
	6 „	210	
5. 8.	—	190	Munter.
6. 8.	—	184	
7. 8.	—	200	
8. 8.	—	208	Injection wie am 5. 7., nach ½ Stunde Erbrechen, in 2 Stunden tot aufgefunden.

Die intensive Nachwirkung zeigt auch die weitere Verfolgung des Versuchs 3, wo wir in immer kleineren Intervallen grosse Gaben injicierten, um Cumulation zu erzielen. Aus Tabelle 5 geht hervor, dass die Gabe 0,25 mg wiederholt appliciert, bei der vierten Injection zum Tode führt, obzwar seit der letzten Injection schon 4 Tage vergangen waren und das ganze Benehmen des Tieres nichts von der Norm Abweichendes zeigt. Diese erhöhte Wirkung einer an sich nicht tödlichen Dosis kann man einerseits durch eine wirkliche Cumulation, d. h. durch Aufspeicherung des Strophanthins im Organismus bzw. im Herzen erklären, andererseits aber durch herabgesetzte Widerstandsfähigkeit des Herzens, welches wiederholt der Strophanthinwirkung unterworfen wurde. Diese Erscheinung ist besonders auffallend in der chronischen Strophanthinvergiftung, wie in einer anderen Arbeit gezeigt werden wird. Dieselbe Beobachtung machte auch Prof. v. Lhoták[1]) und nennt diese intensivere Reaktion des wieder-

1) K. Lhoták v. Lhota, Untersuchungen über die vaguslähmende Wirkung der Digitaliskörper. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 58.



holt vergifteten Herzens paradoxe Cumulation. Er erklärt sie auch durch „herabgesetzte Lebensfähigkeit des Herzens". Dass aber auch sehr viel Strophanthin im Organismus bleiben muss, zeigt der früher erwähnte Versuch 8, wo am 2. Tage nach Application einer stark toxischen Dosis schon die Hälfte einer an sich sicher überhaupt nicht toxischen Dosis zur tödlichen Vergiftung genügt.

In den weiteren Versuchen trachteten wir die Cumulation durch tägliche Injectionen von Gaben herbeizuführen, die an sich scheinbar überhaupt ohne jede Wirkung sind. Durch solche Dosen gelang es Fraenkel, wie es auch in unseren Versuchen gelang, eine merkliche Pulsverlangsamung und andere Wirkungssymptome erst nach einigen Tagen zu erzielen und es ist dann möglich, Tiere längere Zeit hindurch unter der typischen Digitaliswirkung zu erhalten, ohne dass sich Vergiftungssymptome einstellen. Fraenkel nennt solche Dosis die therapeutische Dosis, denn sie lässt sich in Analogie bringen mit kleinen Digitalisgaben, die man bei der chronischen Digitalistherapie beim Menschen verwendet. Zuerst seien einige Versuchsprotokolle angeführt.

Tabelle VI.

Katze 6. (Tier im Institut seit 27. 8. 1913, Puls täglich registriert.)

9. 9. Katze wiegt 2590 g. Injection von 0,075 mg Strophanthin Boehringer. Nachmittags Erbrechen. Puls normal.

16. 9. und dann täglich dieselbe Injection bis zum 1. 10. Insgesamt also wurden 16 + 1 Gaben injiciert.

Bis zum 21. 9. Pulsfrequenz 200—240 pro Minute.

22. 9. Pulsverlangsamung, die dann bis zum 1. 10. andauert. Pulsfrequenz bewegt sich zwischen 150—180 Schläge pro Minute, gegen 195—220 in der Norm. Am 22. 9. Erbrechen, dann bis zum 1. 10. ohne Vergiftungssymptome.

2. 10. früh. Tier frisst. Etwa 1/2 11 Uhr sehr schwach, Atmung sehr beschleunigt. Pulsfrequenz 192. Um 12 Uhr während der Pulsregistrierung Herzspitzenstoss kaum fühlbar, und das Tier wurde plötzlich von klonisch-tonischen Krämpfen befallen. Salivation. Der Krampfanfall dauert etwa 1 Minute. 12 Uhr 13 Min. ähnlicher Krampfanfall, Pupille dilatiert. 12 Uhr 34 Min. Krämpfe wiederholen sich, der Anfall dauert über 3 Minuten, Atmung sehr beschleunigt. Nachher liegt das Tier bewegungslos. 1 Uhr 15 Min. macht spontan einige Schritte, nachmittags Erholung bemerkbar, keine Injection.

3. 10. frisst, nichts Abnormes bemerkbar, Keine Injection.

Tabelle VII.

Katze 2.

In dem Institut seit 20. 6. 1913.

25. 6. Tier wiegt 2500 g. Injection von 0,05 mg Strophanthin Boehringer.

26. 6. Keine Injection.

27. 6. und dann täglich dieselbe Injection wie am 25. 6.

1. 7. Pulsverlangsamung von normalen 210—240 auf 150—180.

25. 7. Extreme Pulsverlangsamung (128).

26. 7. 152 Schläge pro Minute. Bei der Pulsregistrierung Salivation. Diese reflectorische Salivation wiederholt sich dann bis zum Tode des Tieres.

20. 8. Apathie bemerkbar.

21. 8. Dasselbe.

22. 8. nachmittags im ganzen nichts Auffallendes bemerkbar, Pulsfrequenz zeigt keine Abweichung gegen vorhergehende Tage.

23. 8. früh tot aufgefunden.

Katze 7.

In dem Institut seit 1. 9. 1913.

9. 9. Tier wiegt 2550 g. Injection von 0,05 mg Strophanthin Boehringer, und dann täglich dieselbe Injection.

14. 9. Pulsverlangsamung von normalen 200—220 bis auf 150—180. Diese Retardation dauert dann mit kleinen Schwankungen bis zum Tode des Tieres an. Im zweiten Monat des Versuchs Pulsfrequenz etwas höher, 160—190 Schläge pro Minute.

16. 9. Erbrechen.

19. 9. und dann täglich reflectorische Salivation bei der Pulsregistrierung.

1. 11. Erbrechen.

25. 11. frisst, nichts Abnormales bemerkbar, nachmittags zweimal Erbrechen.

26. 11. früh tot aufgefunden.



Der Vergleich der Versuche 2, 6 und 7 zeigt, dass die Individualität des Tieres eine nicht unbeträchtliche Rolle spielt, wodurch wir eine weitere Stütze unserer früheren Behauptung erhalten. Alle drei Katzen haben beinahe das gleiche Gewicht, so dass man die gefundenen Reaktionsverschiedenheiten nur durch die verschiedene Individualität jedes einzelnen Tieres erklären kann. Sonst wäre es unbegreiflich, dass sich die Pulsverlangsamung bei der Katze 6 erst nach 6 Injectionen, bei den Katzen 2 und 7 dagegen schon nach 4 Injectionen einstellt, obzwar diese eine um $^1/_3$ kleinere Dosis pro Kilogramm und dadurch auch eine entsprechende kleinere Gesamtgabe bekamen. Die verschiedene Individualität äussert sich auch bei Vergleich der Katze 2 mit 7. Katze 2 erbricht während des ganzen Versuchs überhaupt nicht, Katze 7 erbricht dagegen einigemal. Der Salivationsreflex stellt sich im Versuch 7 viel früher ein als im Versuch 2, Katze 7 geht etwa um 14 Tage später zugrunde als Katze 2.

In allen drei Versuchen kann man eine Schwankung der Symptome beobachten, so dass man den Eindruck gewinnt, als ob das Tier in der einen Zeit mehr der Strophanthinwirkung unterliege als in der anderen. Das einzige Symptom, bei dem man keine Schwankungen beobachten kann, ist die Salivation, die sich reflektorisch bei der Pulsregistrierung und Injection einstellt[1]). Auf diese Periodicität der Symptome in einer protrahierten Vergiftung durch Digitaliskörper machte schon Heide[2]) aufmerksam und hält sie für einen Beweis, dass „die Wirkung des Digitalins und Helleboreins auf das Herz bei fortgesetzter Anwendung keine rein cumulative ist. Es zeigt sich auch eine Accommodation durch Gewohnheit.“ Auch Lhoták[3]) beobachtete bei seinen an Kaninchen und insbesondere bei den an Hunden angestellten Versuchen Schwankungen der Symptome, die er als einen Kampf zwischen der Angewöhnung und Cumulation auffasst; in den späteren Versuchen gelang es auch Lhoták, die Angewöhnung bei Kaninchen einwandsfrei zu beweisen und deren Mechanismus zu klären. Ob auch bei unseren Katzen eine Angewöhnung zu erzielen war und wie dieselbe dort, wo sie besteht, aufzufassen ist, darüber veröffentlichen wir eine besondere Arbeit. Zu den jetzt besprochenen Versuchen wollen wir nur bemerken, dass man nicht gezwungen ist, die beobachteten Schwankungen als ein Ergebnis einer Angewöhnung zu betrachten, sondern dass es umgekehrt möglich ist, die Vergiftungserscheinungen durch eine Abschwächung des Organismus zu erklären. Dass der normale Katzenorganismus solchen gewissermassen periodischen Veränderungen unterliegt, zeigen die früher erwähnten Versuche 12 und 18. Aber wenn wir auch annehmen, dass sich in unseren Versuchen ein Kampf zwischen Cumulation und Angewöhnung abspielte, dürfen wir nicht ausser acht lassen, dass endlich die Cumulation die Oberhand bekam.

---

1) Ausnahmen werden in der nächsten Arbeit näher besprochen werden.

2) van der Heide, Ueber die cumulative Wirkung des Digitalins und Helleboreins. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 19.

3) K. Ritter Lhoták, Untersuchungen über die chronische Vergiftung mit Digitoxin und Digitalis. Arch. intern. de pharmacodyn. et de thér. T. 20.



Man darf nämlich nicht vergessen, dass die Katzen in ziemlich kurzer Zeit erlagen (2, 7), oder mindestens schwere Symptome zeigten (6), dass sie sicher nur durch die sofortige Aussetzung der Injectionen gerettet werden konnten. Diese schweren Symptome bzw. der Tod stellt sich ganz plötzlich ein, als die Tiere keine auffallenden Symptome zeigen, die die drohende Katastrophe angezeigt hätten. Die Katze 2 z. B. zeigt noch nachmittags am 22. August ausser einer leichten Apathie nichts Auffallendes — und am 23. wurde sie früh tot aufgefunden! Katze 6 ist bis zum 1. Oktober scheinbar gänzlich gesund, am 2. Oktober früh frisst sie noch wie gewöhnlich — und gegen Mittag stellen sich schwere Krampfanfälle ein, aus denen wir eine Erholung überhaupt nicht erwarteten und die uns gewissermassen rätselhaft erscheint. Diese plötzlich sich einstellenden Katastrophen zeigen, wie schwer der Organismus bei einer chronischen Vergiftung geschädigt ist. Und wenn es erlaubt ist, aus unseren Versuchen Folgerungen für die Therapie der Herzinsufficienz des Menschen bzw. für die sogenannte chronische Digitalistherapie zu erschliessen, so müssen wir die grösste Vorsicht verlangen. Die Katastrophe kommt unerwartet und sie abzuwenden liegt dann nicht mehr in der Hand des Arztes[1]).

Aber vom theoretischen Standpunkt ist es sehr interessant, die Erklärung zu suchen, warum diese plötzliche Katastrophe sich einstellt. Der Vorgang selbst ist so überraschend und rätselhaft, dass er gewissermassen zu Hypothesen zwingt. Es wäre sicher das einfachste, den plötzlichen Tod durch die Cumulation, d. h. durch die Aufspeicherung des Strophanthins im Organismus erklären zu wollen. Aber wenn dies wirklich der Fall wäre, dann wäre zu erwarten, dass die tödlichen Vergiftungssymptome sich langsam einstellen werden, dass sie sich Schritt für Schritt mit der Cumulation des Giftes vergrössern werden, die Versuche zeigen aber gerade das Gegenteil — der Tod tritt ein ohne jede Vorbereitung. Man könnte da aber einwenden, dass die Pulsverlangsamung auch plötzlich sich offenbart und doch sicher nur durch Cumulation hervorgebracht wird! Warum soll also nicht dasselbe für die Erklärung des plötzlichen Todes gelten? Aber die plötzlich eintretende Pulsverlangsamung und der plötzliche Tod sind zwei verschiedene Erscheinungen. Dass die Pulsverlangsamung plötzlich eintritt, ist leicht begreiflich, denn die kleinen, vorangehenden Gaben bereiten das Herz zur Retardation vor, aber hervorrufen können sie sie noch nicht. Erst bis die Quantität des Giftes im Herzen eine gewisse Höhe erreicht, tritt die Wirkung ein. Es scheint uns nicht gut möglich, dieselben Bedingungen für den Tod des Tieres verantwortlich zu machen. In diesem Falle wäre die letzte Gabe mit einem letzten

1) Die Angaben, welche man in der klinischen Literatur über die chronische Digitalistherapie findet, sind meistens nicht im Einklang mit diesem rigorosen Standpunkt. Man behauptet, die Angst vor Digitalis sei übertrieben. Dieses scheinbare Missverhältnis zwischen den theoretischen Forderungen einerseits und den praktischen Erfolgen andererseits kommt dadurch zustande, dass die Kliniker mit Drogen, wir mit reinen Substanzen arbeiten.



Schlag in eine durch vorangehende Schläge beschädigte Wand vergleichbar, der Tod wäre also als die directe Wirkung der letzten Injection cumuliert mit vorangehenden Injectionen aufzufassen. Dann müsste er auch in der Zeit eintreten, wo die Wirkung dieser Dosis eintritt. Aber die Wirkung tritt in einigen Stunden ein (grosse Gaben töten auch immer innerhalb weniger Stunden), der Tod dagegen etwa nach 24 Stunden nach der letzten Injection[1]). Es scheint uns daher nicht gut begründet, die plötzliche Katastrophe bloss durch Cumulation erklären zu wollen.

Eine andere Erklärung könnte vielleicht in ungleichmässigen Resorptionsverhältnissen gesucht werden; auch könnte man an eine plötzliche, nicht näher bestimmbare Abschwächung des Organismus denken, aber diese beiden Hypothesen scheinen uns zur Erklärung des Beobachteten unzulänglich zu sein.

Es bleibt also nichts anderes übrig, als die Ursache des plötzlichen Todes unserer Versuchstiere durch eine eigentlich wenig erklärende und der berühmten Molièreschen virtus dormitiva opii auffallend ähnliche Vermutung zu umschreiben, dass das Herz, welches durch Strophanthin zu einer erhöhten Tätigkeit durch längere Zeit angeregt wurde, sich erschöpft und plötzlich versagt. Die directe Wirkung des Strophanthins auf den Herzmuskel ist bemerkbar im Verlaufe des ganzen Versuches: Der Herzspitzenstoss, der im Anfang nicht zu stark war, wird immer stärker und stärker, und bei Tieren, bei denen anfangs infolge des schwachen Herzspitzenstosses die Pulsfrequenz nur mit grosser Schwierigkeit registriert wurde, gelingt die Registration ganz glatt. Bei der Section findet man den linken Herzmuskel hypertrophiert. Aber handelte es sich wirklich um einen Herztod? War es nicht ein Tod des centralen Nervensystems, der die Katastrophe herbeiführte? Dass das Centralnervensystem attackiert wurde, zeigt der Salivationsreflex. Aber es scheint doch nicht richtig zu sein, dass es sich um eine Paralyse der Nervencentren gehandelt hätte. Bei der Katze 6 lässt sich der Puls während der Krampfanfälle bei beschleunigter Atmung nicht tasten, bei der Katze 20 schien das Herz früher still zu stehen als die Atmung. Die maximale Mydriase bei der Katze 6, während der Puls nicht tastbar und die Atmung beschleunigt ist, beweist eine Hirnanämie, d. h. eine Störung der Circulation. Und das alles zwingt zu der Annahme, dass der plötzliche Tod durch plötzliche Herzparalyse bedingt ist und zwar entweder durch directe Wirkung auf den Herzmuskel oder auf den excitomotorischen Apparat.

Einen analogen Fall von plötzlichem Tod eines Hundes während einer chronischen Vergiftung durch Pulv. folior. digit. führt auch Prof. Lhoták (l. c.) an. Daraus ist ersichtlich, dass plötzliche Todesfälle bei jedem Digitaliskörper und bei verschiedenen Tierarten vorkommen können. Im Lichte dieser Erfahrungen erscheint die Aufforderung zur Vorsicht bei der chronischen Digitalistherapie wohl noch berechtigter.

1) Es darf aber auch nicht vergessen werden, dass der Gipfel der Retardation auch erst nach 24 Stunden erreicht wird, was sicher für die Erklärung des Todes durch Cumulation sprechen würde.



Versuche mit Ouabain Hoffmann-La Roche.

Die Versuche mit dem kristallisierten Ouabain Hoffmann-La Roche wurden aus zwei Gründen durchgeführt. Fraenkel experimentierte mit dem Strophanthin Boehringer und Strophanthin Merck (bzw. Thoms) und gibt an, dass „zwischen beiden Präparaten weder in der Wirkungsstärke noch im übrigen Verhalten ein Unterschied zu constatieren war". Ouabain Hoffmann-La Roche nach der Fabriksangabe aus der Acocanthera Schimperi dargestellt, sollte mit dem Strophanthin cryst. Merck (bzw. Thoms) identisch sein. Schon in einer anderen Arbeit[1]) haben wir gezeigt, dass gewisse Unterschiede zwischen dem g-Strophanthin und dem Ouabain Hoffmann-La Roche existieren (hauptsächlich im Verhalten beim Schmelzen), aber indem wir unsere Versuchsergebnisse an Fröschen mit denen anderer Autoren verglichen haben, kamen wir zu dem Schluss, dass im physiologischen Verhalten zwischen beiden Präparaten merkliche Unterschiede nicht existieren. Wenn wir uns nun auf die Angaben von Fraenkel stützen, nach denen Strophanthin Boehringer nnd Thoms identisch sein sollen (und unsere jetzigen Versuche stehen damit im Einklang), so müssen wir auch erwarten, dass die Versuchsergebnisse, zu denen wir mit dem Ouabain Hoffmann-La Roche gelangen, identisch oder beinahe identisch mit denjenigen bei Strophanthin Boehringer sein werden, aber die Experimente haben diese Voraussetzung nicht bestätigt.

Vor allem sei das Bild einer peracuten Vergiftung angeführt, das die enorme Wirkungsstärke des Ouabain Hoffmann-La Roche demonstriert.

Versuch 11. Kater in der Anstalt seit 25. 9. 1913. Puls täglich registriert. Die Pulsfrequenz schwankt ziemlich stark. Anfangs bewegt sie sich zwischen 160—180, dann folgt eine etwa dreiwöchige Periode mit einer Pulsfrequenz von 200 bis 240 Schläge pro Minute, und die letzten 10 Tage vor dem Versuch sinkt die Pulsfrequenz wieder auf 150—180 Schläge pro Minute.

9. 11. 208 Schläge pro Minute, Katze wiegt 3650 g.

10. 11. 200 Schläge pro Minute, 0,7 mg Ouabain Hoffmann-La Roche, das heisst 0,2 mg pro Kilogramm Gewicht, subcutan injiciert.

Etwa $^1/_2$ Stunde nach der Injection zweimal Erbrechen, Puls unregelmässig, 136 Schläge pro Minute.

Etwa $1^1/_2$ Stunde nach der Injection Puls sehr unregelmässig, 220 Schläge pro Minute. Während der Pulsregistrierung stellen sich clonisch-tonische Krämpfe ein, der Kater erbricht und geht zugrunde.

Schon aus dem Verlauf dieses Versuches könnte man auf eine grössere Giftigkeit des Ouabain schliessen, doch die weiteren Versuche zeigten dies noch viel klarer.

Versuch 23. Katze in der Anstalt seit 3. 2. 1914, 216—250 Schläge pro Minute.

16. 2. Tier wiegt 3150 g, Pulsfrequenz 204, Injection 0,06 mg Ouabain, d. h. 0,02 mg pro Kilogramm (Gesamtdosis und auch Dosis pro Kilogramm kleiner als im analogen Versuch 6 mit Strophanthin Boehringer).

17. 2. Dieselbe Injection, Pulsfrequenz 168.

18. 2. Dieselbe Injection, Pulsfrequenz 148.

19. 2. Dieselbe Injection, Pulsfrequenz 154.

20. 2. Dieselbe Injection, Pulsfrequenz 168, einigemal Erbrechen.

1) Karel Klein, O krystallickém ouabainu Hoffmann-La Roche. I—II. Lék. Rozhl. II.



2. 3. Nach wiederholten täglichen Injectionen endet der Versuch letal. Erbrechen manche Tage beobachtet, manche Tage wieder ohne Erbrechen, Puls verlangsamt, aber hier und da wieder bis auf 220 Schläge pro Minute beschleunigt. Das Ende des Versuches kann man nicht in Betracht ziehen, da in derselben Zeit unter den Anstaltskatzen eine Epidemie ausbrach, der eine Reihe von Tieren erlag.

Obzwar bei dieser Katze weder durch Section noch bakteriologisch etwas gefunden wurde, kann man doch den Tod des Tieres vom toxicologischen Standpunkt allein nicht betrachten. Aber der Verlauf des Experimentes demonstriert genügend die grössere Giftigkeit des Ouabain, hauptsächlich wenn wir denselben mit dem Versuch 6 vergleichen. Die Pulsverlangsamung tritt schon nach der zweiten Injection ein und nach der fünften Injection kommt das Erbrechen mit allen anderen Vergiftungssymptomen. Und alle anderen Versuche zeigen einen analogen Verlauf. Die Gabe 0,05 mg, die die Katzen bei Verwendung von Strophanthin Boehringer zwei Monate vertragen, tötet bei Verwendung von Ouabain vor einem Monat! Eine andere Katze tötet die Gabe 0,04 mg, welche bei Strophanthin Boehringer nicht einmal nach fünf Monaten zu Vergiftungserscheinungen führt, in 25 Tagen! Weiter verfügen wir über ein Experiment, das an derselben Katze in einem grossen Zeitintervall mit beiden Präparaten ausgeführt wurde und aus welchem hervorgeht, dass das Ouabain Hoffmann-La Roche Vergiftungserscheinungen hervorruft in Gaben, welche bei Strophanthin Boehringer noch nicht toxisch wirken und dass die Vergiftung mit dem Ouabain viel intensiver ist und länger anhält.

Die angeführten Versuchsergebnisse zwingen uns, unsere frühere Behauptung, als ob zwischen dem g-Strophanthin und dem Ouabain Hoffmann-La Roche in der physiologischen Wirkungsstärke kein Unterschied existiere, fallen zu lassen, mindestens für Säugetiere. Ouabain Hoffmann-La Roche ist für die Katzen viel giftiger als andere Strophanthine und ist demnach nicht identisch mit dem g-Strophanthin Thoms. Dadurch gewinnen wir auch einen physiologischen Beleg für die Versuchsergebnisse über die physikalischen Eigenschaften des Ouabain, wo der Unterschied zwischen dem Ouabain und dem g-Strophanthin besonders auffallend war.

Im übrigen ist der Verlauf einer chronischen Vergiftung mit Ouabain Hoffmann-La Roche identisch mit einer Vergiftung mit Strophanthin Boehringer. Auch hier gelingt es durch kleine, an sich unwirksame Gaben eine Pulsverlangsamung zu erzielen und diesen Effect ohne Beschädigung des Tieres eine gewisse, natürlich kürzere Zeit hindurch zu erhalten. Dann stellt sich wieder Erbrechen, Salivation und im allgemeinen ein ziemlich plötzlicher Tod ein. Eine Schwankung der Symptome wurde auch bei diesen Versuchen beobachtet.

Versuche mit g-Strophanthin.

Die Versuchsergebnisse stimmen im allgemeinen mit denjenigen Fraenkels überein. Sie documentieren auch unsere Behauptung, dass das Ouabain Hoffmann-La Roche von dem g-Strophanthin verschieden ist.

Summarisch kann man zu den angeführten Versuchen noch eine kleine Notiz über einen interessanten Befund an den Dünndarm-

schlingen beifügen. In einigen chronischen tödlichen Vergiftungen wurden die Dünndarmschlingen auffallend blass und rigid gefunden, bei den acuten Vergiftungen wurde nie eine ähnliche Veränderung beobachtet. Wir verfolgten diese Erscheinung nicht näher und können daher nicht mit Sicherheit behaupten, in welchem Masse sie mit der Vergiftung in Zusammenhang steht[1]). In der Literatur fanden wir aber die Angaben von Magnus[2]), die sehr gut unsere Befunde als eine Folge von Strophanthinvergiftung erklären könnten. Magnus stellte fest, dass das g-Strophanthin den Tonus der Längsmusculatur des Darmes und zugleich die Pendelbewegungen erhöht. Der Tonus kann sogar so erhöht werden, dass es zu einem systolischen Stillstand kommt wie am Herzen. Auf die Circularmusculatur wirkt es analog, es kommt zu einem Stillstand der Bewegungen in einer starken Contraction. Grosse Gaben lähmen den Darm. Auf Grund dieser Versuche könnte man also ganz glatt erklären, warum die Rigidität des Dünndarms nur in chronischen, aber nicht in acuten Vergiftungen gefunden wurde. Doch verfolgten wir die Frage nicht näher und können daher in eine nähere Discussion nicht eingehen.

Die Versuchsergebnisse dieser Serie kann man folgendermassen zusammenfassen.

1. Die Wirkung einer grossen Gabe Strophanthin ist durch das Erbrechen etwa in einer Stunde bemerkbar, die Herzwirkung kommt in einigen Stunden zustande, dauert aber eine sehr lange Zeit (gegen einen Monat).
2. Durch kleine, an sich unwirksame Gaben kann man eine typische, sogar bis zum Exitus führende Wirkung erzielen.
3. Die Intoxication tritt im Verlauf einer chronischen Vergiftung ziemlich plötzlich hervor.
4. Ein zuverlässiger Indicator einer beginnenden oder einer entwickelten Intoxication ist der Salivationsreflex[3]).
5. Zwischen dem Strophanthin Boehringer und g-Strophanthin Merck wurden keine merklichen Unterschiede in der Wirkungsstärke constatiert.
6. Ouabain Hoffmann-La Roche ist giftiger als die beiden oben angeführten Strophanthine und kann demnach nicht als identisch mit dem g-Strophanthin betrachtet werden.
7. Für die Digitalistherapie des Menschen geben die angeführten Versuche einen weiteren Beleg, dass es möglich ist, den Organismus, ohne ihn zu schädigen, längere Zeit durch kurze Gaben unter der typischen Digitaliswirkung zu erhalten.
8. Die Versuche zwingen zur Vorsicht, denn die Katastrophe kann plötzlich, ohne prämonitorische Symptome, eintreten.

1) Auffallende Veränderungen bei der Defäcation (Obstipation oder Durchfall) wurden nicht beobachtet, was natürlich für die Beurteilung der Sectionsbefunde sehr wenig bedeutet.

2) R. Magnus, Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren. V. Pflügers Archiv. Bd. 108.

3) Siehe die folgende Arbeit.



XIII.

Aus dem pharmakologischen Institut der k. k. böhmischen Universität in Prag
(Vorstand: Prof. K. Ritter v. Lhoták).

Ueber die Gewöhnung an Strophanthin, mit Benutzung eines reflectorischen Speichelflusses als Indicator studiert.

Von

cand. med. **Karel Klein,**
Demonstrator am Institut.

(Mit 2 Abbildungen im Text.)

In einer vorangehenden Arbeit haben wir uns mit dem Verlauf der acuten und letalen chronischen Strophanthinvergiftungen befasst. Nun wollen wir einige Versuche mitteilen, aus denen hervorgeht, dass es möglich ist, durch lang fortgesetzte Application kleiner Strophanthingaben eine gewisse Gewöhnung an diese Giftsubstanz zu erzielen. Ueber die Gewöhnung an Stoffe der Digitalisgruppe findet man insbesondere in der klinischen Literatur zahlreiche Anmerkungen, aus denen hervorgeht, dass, wie man in früherer Zeit, hauptsächlich unter dem Einfluss von Traube, die Möglichkeit einer Gewöhnung an Digitalisstoffe in weiten Grenzen zugab, man dieselbe in der neuen Zeit fast durchweg leugnet. So leugnet z. B. Fraenkel[1]) die Möglichkeit einer Gewöhnung an Digitalissubstanzen vollkommen und schreibt sogar, dass es ihm gelang, festzustellen, dass „im Gegenteil allen untersuchten Körpern Digitoxin, Digitalin und dem Strophanthin eine die Gewöhnung ausschliessende Eigenschaft zukommt". Diese Bemerkung zeigt, dass Fraenkel den Begriff der Cumulation zu eng auffasst; für ihn bedeutet allem Anschein nach die Cumulation eine fortlaufende Giftspeicherung im Organismus, die nach Analogie physikalischer Erscheinungen verläuft. Es darf aber nicht vergessen werden, dass sich die Cumulation in einem lebenden Organismus abspielt und dass der lebende Organismus mit der merkwürdigen Eigenschaft ausgestattet ist, sich gegen äussere Schädlichkeiten zu wehren. Es ist daher nicht einzusehen, warum die Eigenschaft der Cumulation diejenige der Gewöhnung ausschliessen sollte. Im Gegenteil: im Organismus spielt sich fortwährend, wie auch tatsächlich Prof. v. Lhoták zeigte, ein Kampf zwischen der Cumulation und der Gewöhnung ab. Das Endresultat dieses Kampfes hängt natürlich davon ab, wer den Sieg davonträgt, ob das Gift oder der Organismus, aber das Resultat des Kampfes sagt über den Verlauf des Kampfes gar nichts aus.

1) A. Fraenkel, Ueber Digitalistherapie. Ergebn. d. inneren Med. Bd. 1.



Aus der experimentellen Literatur sind nur die älteren Untersuchungen von Heide[1]) und die neueren von Lhoták[2]) bekannt. Dem letztgenannten Autor gelang es auch, die einzelnen Componenten, die bei der Gewöhnung im Spiele sind, zu beleuchten und auch causal miteinander in Zusammenhang zu bringen. Aus der neueren klinischen Literatur führen wir als den schönsten Fall den von Kussmaul[3]) an, in dessen Arbeit auch die ältere Literatur zusammengestellt ist.

Heide experimentierte mit Digitalin und Helleborein an Hunden und Kaninchen. Wenn er kleine, allmählich steigende Gaben längere Zeit applicierte, so traten „die nervösen Störungen ..... erst sehr spät und ganz plötzlich auf und zeigen sich dann fast immer genau in demselben Augenblick, in welchem sich die meist intensive Wirkung auf das Herz offenbart". „Die oben genannten Störungen des Nervensystems halten einige Tage bei Anwendung derselben Dosis mit ungefähr derselben Intensität an, verschwinden dann aber ganz und gar. Das Nervensystem. kann sich an das Mittel so vollständig gewöhnen, dass von irgend einer Störung nicht mehr die Rede ist, so dass die Tiere, obgleich der Puls ganz bedeutend verlangsamt und unregelmässig ist, ganz munter herumlaufen, guten Appetit zeigen und sich in nichts von einem normalen Tiere unterscheiden. Es scheint also bei dieser Wirkung, welche ursprünglich eine cumulative ist, ziemlich schnell eine Accommodation einzutreten und zur Charakterisierung des ungleichen Verlaufes der Wirkung auf das Herz und das Nervensystem könnte man sagen, dass bei der Wirkung auf das Herz die Cumulation, bei derjenigen auf das Nervensystem die Accommodation überwiegt". „Rückenmark, Gehirn und Digestionsapparat gewöhnen sich an das Gift vollkommen", „... aber es darf nicht ausser acht gelassen werden, dass auch in der Wirkung des Helleboreins und Digitalins auf das Herz Accommodationserscheinungen nicht vermisst werden, da bei fortgesetzter Anwendung derselben Dosis dann und wann sich eine wenig kräftigere Wirkung zeigt."

Prof. v. Lhoták gelang es bei Kaninchen durch subcutane Injectionen von Digitoxin und insbesondere durch Verabreichung von Pulv. fol. Digit. per os eine ungemein scharf ausgeprägte Gewöhnung zu erzielen. In einer Reihe von Abhandlungen verfolgte er dann die einzelnen Factoren dieser Erscheinung und kommt zu dem Schlusse, dass bei der von ihm gefundenen Gewöhnung „ausser einer erhöhten Resistenz des Herzens

1) v. d. Heide, Ueber die cumulative Wirkung des Digitalins und Helleboreins. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 19.

2) Lhoták v. Lhota, Untersuchungen über die chronische Vergiftung mit Digitoxin und Digitalis. Arch. intern. de pharm. T. XX. — Versuche über Gewöhnung an Digitoxin und Digitalis. Ebenda. XX. — Untersuchungen über das Verhalten der Digitalisstoffe im Körper, besonders bei der Gewöhnung an dieselben. a. a. O. XXII. — Untersuchungen über den Einfluss des Magensaftes auf die per os verabreichten Digitalissubstanzen und ein Beitrag zur Erkenntnis der Cumulation und der Gewöhnung an Digitalis und Digitalissubstanzen beim Kaninchen. a. a. O. XXIII.

3) Kussmaul, Ueber lange fortgesetzte Anwendung kleiner Digitalisgaben. Die Ther. d. Gegenw. 1900. Neue Folge. Bd. 2.



und der Musculatur (auch des Centralnervensystems) hauptsächlich eine Veränderung der Magensaftsecretion, oder besser gesagt, eine Adaptation an die wiederholt applicierten Digitalissubstanzen die Hauptrolle spielt, in dem Sinne, dass diese im Magen in grösserer Menge und leichter als gewöhnlich zersetzt werden".

Kussmaul referiert (l. c.) über einen an Atherosklerose Erkrankten (bei der Section wurden atheromatöse Veränderungen in verschiedenen Organen gefunden). Der Kranke „hat länger als 5 Jahre fast ununterbrochen kleine Gaben von Digitalispulver, in den ersten Jahren 0,1 g, später 0,12 g, zuletzt 0,12 g abwechselnd alle 3 Tage mit 0,16 g genommen, ohne dass dadurch der Puls unter die normale Frequenz herunter gebracht oder auch nur die arhythmischen Herzcontractionen in einen rhythmischen Gang versetzt worden wären; und doch haben diese kleinen Gaben das Herzfleisch befähigt, seine durch so viele und grobe Veränderungen an den Kreislauforganen erschwerte Arbeit genügend zu verrichten, und dem Kranken ein relatives Wohlsein verschafft. Trotz des sachten Fortschreitens seiner Krankheit vermochte er grosse Reisen zu Wasser und zu Lande bis zu den südlichen Grenzen Egyptens und Algeriens auszuführen und ertrug die Luft der Tiefe, wie die des Engadiner Hochtals. Erst nach $6^1/_2$ Jahren, nachdem die ersten schweren Kreislaufstörungen das Bestehen grober Organleiden festgestellt hatten, war die Dehnung und Erweiterung des Herzens so übermässig geworden und allmählich auch die Nierenschrumpfung so weit vorgeschritten, dass die Digitalis in kleinen Gaben ihre ferneren therapeutischen Dienste versagte. Damit aber war ihre Rolle ausgespielt, denn in Verbindung mit der ähnlich wirkenden Scilla im diuretischen Weine Trousseaus oder in länger fortgesetzten grösseren Gaben des Digitalispulvers 0,4 g dargereicht, entfaltete sie ihre toxischen Wirkungen; erreichte die Verlangsamung des Pulses hohe Grade und es stellten sich sogar zuletzt dringend warnende Erscheinungen seitens der Organe des Nervensystems ein". Aus der beigefügten Uebersicht ist dann ersichtlich, wie jedes Jahr die verbrauchte Digitalismenge zunimmt, was durch den progredienten Verlauf der Krankheit zu erklären ist.

Die Gewöhnung ist unserer Ansicht nach in diesem Falle Kussmauls „nicht so aufzufassen, dass der Kranke gegen grössere bzw. toxische Gaben Digitalis immun geworden wäre, sondern offenbart sich dieselbe nur in dem Sinne, dass keine Folgen der Cumulation kleiner, an sich wahrscheinlich wenig wirksamer Gaben zum Vorschein kamen. Dieser Fall ist für uns deshalb von grösstem Interesse, weil er ein Analogon zu unseren Katzenversuchen darstellt, deren abgekürzte Protokolle wir zunächst anführen werden, um dann zur näheren Discussion derselben übergehen zu können.

Versuch 1. Katze im Institut seit 7. 5. 1913. Puls täglich registriert.

21. 5. Tier wiegt 2020 g, subcutane Injection 0,04 mg Strophanthin Boehringer, welche dann ununterbrochen täglich verabreicht wurde.

28. 5. Merkliche Pulsverlangsamung, die bis

11. 6. andauert. Seit diesem Tage bewegt sich die Pulsfrequenz in denselben Grenzen wie vor den Strophanthininjectionen.



13. 6. Tier wiegt 2202 g.

Vom 1. 7. wurde die halbe Gabe, aber in zweifacher Concentration angewandt, die Gesamtdosis bleibt demnach unverändert.

15. 7. stellte sich wieder eine Pulsverlangsamung, jedoch eine weniger regelmässige ein.

Vom 25. 7. Pulsfrequenz wieder normal.

Vom 20. 8. reflectorische Salivation, Gewicht 2120 g.

7. 9. Frisst sehr wenig.

10. 9. Frisst wieder normal, nur noch eine kleine Apathie bemerkbar.

20. 9. Apathie verschwunden, Salivation schwächer.

3. 10. Der reflectorische Speichelfluss ganz geringfügig.

Vom 5. 10. Salivationsreflex verschwunden.

11. 10. wurde das Tier im Kasten, in den es zu den Injectionen immer eingeschlossen wurde, absichtlich längere Zeit gehalten, bis endlich ein geringfügiger Speichelfluss erzwungen wurde.

Vom 12. 10. wieder kein Speichelfluss bemerkbar, Pulsfrequenz zeigt überhaupt keine Abweichungen von der Norm an, die Katze ist von einem normalen Tier nicht zu unterscheiden.

25. 10. Katze wiegt 2270 g, d. i. etwas mehr als zu Beginn des Versuches. Die injicierte Gabe wurde deshalb um 0,01 mg, d. h. auf 0,05 mg erhöht und diese Gabe wurde dann täglich bis zum 7. 11. injiciert.

26. 10. Keine Veränderung bemerkbar.

27. 10. Status quo.

28. 10. Als das Tier zur Injection eingeschlossen wurde, zeigt es eine geringfügige Salivation. Der Reflex steigert sich täglich, bis am

31. 10. er vollkommen entwickelt ist, d. h. der Speichelfluss beginnt schon während der Pulsregistrierung.

1. 11. Salivationsreflex, Puls sehr unregelmässig, etwa 1 Stunde nach der Injection zweimaliges Erbrechen.

2. 11. Salivationsreflex, Puls unregelmässig, Tier frisst jedoch, kein Erbrechen. Dieser Zustand wird von Tag zu Tag ärger, das Tier verliert Fresslust, das Gewicht nimmt ab, deshalb wurde am

8. 11. die tägliche Gabe wieder auf die ursprüngliche Höhe von 0,04 mg herabgesetzt. Der Salivationsreflex ist in dem Masse ausgeprägt, dass der Speichelfluss schon beginnt, wenn nur jemand in den Stall eintritt. Puls unregelmässig bis zum 3. 12.

15. 11. Salivationsreflex dauert fort, Tier wiegt weniger als 1850 g.

Vom 3. 12. wieder normale Pulsfrequenz, Salivationsreflex dauert fort.

24. 12. Schon einige Tage ist das Tier lebhafter, frisst mehr, auch das Gewicht ist wieder auf 2000 g gestiegen. Salivationsreflex gering.

26. 12. Kein Salivationsreflex.

27. 12. Geringfügiger Speichelfluss.

28. 12. Speichelfluss wieder verschwunden.

Vom 1. 1. merkliche Pulsverlangsamung.

2. 1. Speichelfluss (am Hals der Katze hat sich eine Erosion gebildet, welche mit Jodtinktur bepinselt wurde; das Brennen rief wahrscheinlich den Reflex wieder hervor).

3. 1. Keine Salivation.

12. 1. Wieder Salivation bemerkbar.

Vom 13. 1. Salivationsreflex vollkommen verschwunden.

28. 1. Puls sehr unregelmässig, nach der Injection Erbrechen.

Vom 31. 1. Puls wieder normal, seine Frequenz wieder auf normale Höhe gestiegen, kein Erbrechen, kein Speichelfluss, Tier sieht wie eine normale Katze aus.



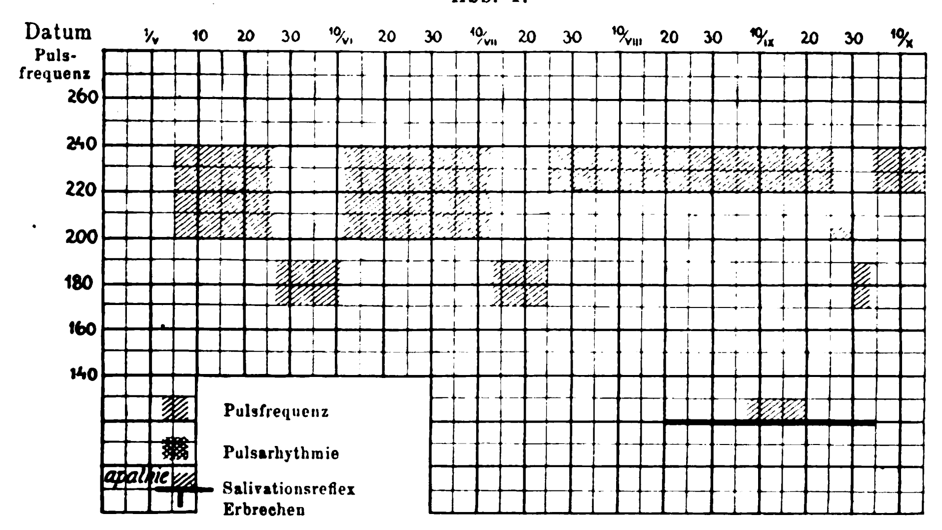
26. 2. Während der Injection Speichelfluss, welcher sich dann bis zum Tode des Tieres täglich unter denselben Bedingungen wiederholt.

2. 3. Pulsverlangsamung.

3. 3. Puls enorm unregelmässig, Tier frisst nicht.

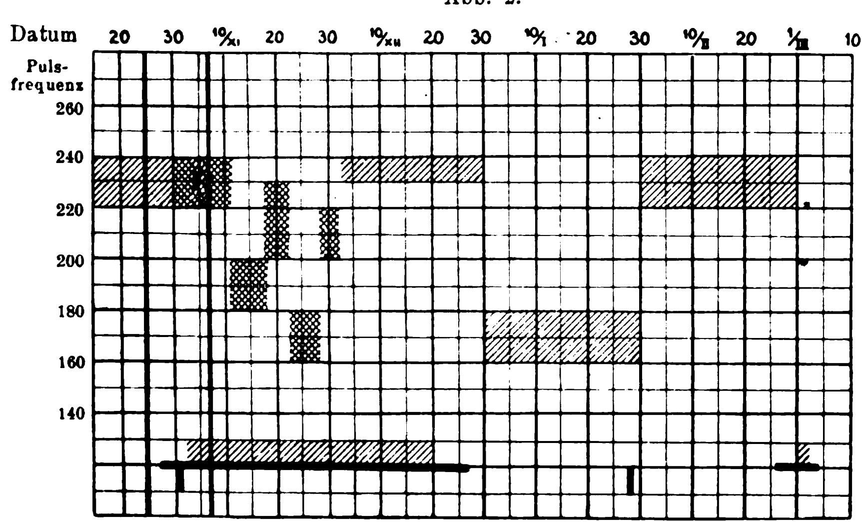
4. 3. Dasselbe, nachmittags geht das Tier zugrunde.

Abb. 1.



Schema des Versuchs 1.
Vor der Erhöhung der täglichen Gabe (vgl. mit dem Protokoll).

Abb. 2.



Fortsetzung des Versuchs 1. Während und nach der Erhöhung der Gabe.
(Die erhöhte Dosis wurde in dem Zeitraum vom 25. 7. bis 7. 11. appliciert, im Schema durch verstärkte Ordinaten dargestellt.)

Sectionsbefund: Die linke Herzkammer auffallend mächtig entwickelt, nahezu kein Lumen bemerkbar, die Dicke der Wand beträgt ungefähr $^3/_4$ cm. Die rechte Herzwand von 2—3 mm Dicke, Blut flüssig, keine Blutgerinnsel. Die Magenschleimhaut geschwollen, mit Schleim bedeckt; der Dünndarminhalt halbflüssig, der des Dickdarms



fest, geformt. Sonst wurden makroskopisch keine Veränderungen gefunden. Da in derselben Zeit unter den Anstaltskatzen eine Epidemie, der eine Reihe von Tieren unterlag, ausgebrochen ist, wurde die bakteriologische Untersuchung durchgeführt[1]). Doch war der bakteriologische Befund negativ und auch der pathologisch-anatomische Befund zeigte keine Uebereinstimmung mit demjenigen anderer an der Epidemie zugrunde gegangenen Tiere. Es bleibt demnach unentschieden, ob das Tier an der Epidemie oder an der Vergiftung oder an Combination beider Umstände zugrunde gegangen ist.

Die Veränderungen der Pulsfrequenz werden am besten durch das beigefügte Schema, auf dem auch andere Symptome (Salivationsreflex, Erbrechen usw.) eingetragen sind, illustriert; das Schema gibt auch eine Uebersicht über die zeitlichen Verhältnisse der einzelnen Symptome an.

Wenn man nun den ganzen Verlauf des angeführten Versuches überblickt, so fällt auf den ersten Blick die Schwankung der Symptome auf: es stellt sich eine Pulsverlangsamung ein, dann verschwindet sie, nach einiger Zeit stellt sie sich von neuem ein, um sich nach einer gewissen Periode wieder in normale Pulsfrequenz zu verwandeln. Im Verlaufe des Versuches beobachtet man Perioden, wo das Tier grosse Apathie zum Vorschein bringt, ohne Fresslust ist, dann folgen wieder Perioden, wo sich das Tier überhaupt nicht von einer normalen Katze unterscheiden lässt. Nach einer gewissen Anzahl von Injectionen stellt sich der reflectorische Speichelfluss ein, nach einiger Zeit verschwindet er vollkommen spontan; wird nun die tägliche Gabe geringfügig erhöht, kommt der Reflex wieder zum Vorschein. Hier und da ist auch Erbrechen bemerkbar. Diese periodischen Symptomenschwankungen könnte man entweder als Ausdruck einer Angewöhnung oder als Ausdruck einer bisher unaufgeklärten periodisch sich wiederholenden Abschwächung des Organismus auffassen. Bevor wir aber an die Lösung der Frage, um welche Möglichkeit es sich in unseren Versuchen handelt, herantreten können, ist es nötig, die Bedeutung der einzelnen Symptome zu bemessen, um einen sicheren Gradmesser für die Beurteilung des Verlaufs der Vergiftung in der Hand zu haben.

Vor allem haben wir da die Pulsverlangsamung. Die Pulsverlangsamung ist während zwei Perioden im Beginn des Versuches bemerkbar und dann findet man ausser einigen kurzen Zeiträumen eine grossartig ausgeprägte Retardationsperiode etwa zwei Monate vor dem Tode des Tieres. Sind diese Perioden als eine Wirkung der Strophanthininjectionen aufzufassen? In der vorangehenden Arbeit haben wir gezeigt, welchen Schwankungen die Pulsfrequenz einer normalen Katze unterworfen sein kann. Wo haben wir dann die Garantie, dass die beobachteten Schwankungen der Pulsfrequenz wirklich eine Wirkung des Strophanthins gewesen sind? Es ist zwar auffallend, dass die Pulsverlangsamung etwa eine Woche nach dem Beginn der Injectionen, also in einer Zeit, wo die ersten Symptome der Strophanthinwirkung erwartet werden konnten, zum

1) Für die gütige Untersuchung aller während der Epidemiezeit zugrunde gegangenen Tiere spreche ich dem Herrn Ass. Dr. Spilka, der im pathologisch-anatomischen Institut des Herrn Hofrats Hlava mit ausserordentlicher Gefälligkeit alle nötigen Untersuchungen vornahm, meinen wärmsten Dank aus.



Vorschein kam, dass diese Pulsverlangsamung einen ziemlich hohen Grad erreichte und auch in anderen, vollkommen identisch veranstalteten Versuchen bemerkbar war, demgegenüber aber steht die vollkommen gleichwertige Beobachtung, dass auch die Pulsfrequenz normaler Katzen einer sich wiederholenden Retardation unterworfen sein kann und dass bei anderen, durch kleine Gaben Strophantin chronisch vergifteten Katzen keine Pulsverlangsamung sich einstellte. Diese beiden Beobachtungen erwecken in uns eine sicher begründete Skepsis über die Zuverlässlichkeit der Pulsverlangsamung als Indicator für die Strophanthinwirkung in unseren Versuchen. In der weiteren Discussion wird demnach die Pulsverlangsamung zwar respectiert, aber als Indicator der eingetretenen oder anhaltenden Wirkung wird sie nicht betrachtet werden.

Bei der Katze war weiter eine Verstärkung des Herzspitzenstosses bemerkbar; aber dieses Symptom ist einer zuverlässlichen, objectiven Beurteilung sehr schwer zugänglich und ist darnach als Gradmesser der Wirkung nicht geeignet, ungeachtet dessen, dass dadurch eine Angewöhnung nicht erkennbar wäre, denn ein durch das Strophanthin zur Hypertrophie gebrachtes Herz schlägt schon für immer stärker als ein normales Organ.

Die allgemeine Mattigkeit des Tieres ist auch sehr schwer objectiv mit Sicherheit zu beurteilen, so dass auch sie als ein sicherer und zuverlässlicher Indicator der beginnenden Vergiftung nicht betrachtet werden kann. Das Erbrechen stellt sich wieder so unregelmässig ein, manchmal sogar bei vollkommen normalen Tieren, dass es unmöglich ist, darnach den Verlauf einer chronischen Vergiftung beurteilen zu wollen.

Es bleibt nun das letzte Symptom, das als reflectorischer Speichelfluss zum Vorschein kommt, als Indicator übrig. Dieses Symptom ist so auffallend, dass eine Objectivität in seiner Beurteilung vollkommen gesichert erscheint. Aber auch gegen dieses Symptom kann man eine sehr ernste, seinen ganzen Wert bedrohende Einwendung anführen: ob nämlich die Salivation durch das Strophanthin hervorgebracht wird. Die Salivation kommt reflectorisch zum Vorschein, und zwar in einem so hohen Grade, dass in der Zeit einer vollständigen Entwicklung des Reflexes das Tier von dem Speichelfluss befallen wird, sobald jemand in den Stall hineintritt oder sobald es die Vorbereitungen zur Injection sieht. Es spielt hier also sicher ein corticaler Vorgang eine grosse Rolle und es ist darnach die Frage berechtigt, auf welche Weise er hervorgerufen wird. Es ist nämlich ganz gut möglich, die Sache in folgender Weise aufzufassen: Die Katze, welche durch eine längere Zeit den täglichen Injectionen unterworfen wird, lernt im Laufe der Zeit alle die Umstände, unter denen sich diese, für sie höchstens unangenehme Procedur abspielt, kennen (die Katzen wurden zur bequemen Ausführung der Injection in einen Kasten, aus dem nur der Kopf hervortrat, eingeschlossen) und der Salivationsreflex ist dann ein Abwehrreflex gegen diese Unannehmlichkeit, ist also kein Indicator der specifischen Wirkung des Strophanthins.

Wenn die Salivation unserer Katzen wirklich einen Abwehrreflex (oder sogar eine Art Handlung) darstellt, so kann es sich nur um eine



Abwehr gegen die Injectionsencheirese und nicht um eine Abwehr gegen den injicierten Stoff handeln, denn davon hat ja die Katze gar keine Ahnung[1]). In diesem Falle muss dann der reflectorische Speichelfluss auch bei Katzen erscheinen, die anstatt Strophanthinlösung nur entsprechende Mengen destillierten Wassers injiciert bekommen. Es wurden zwei solche, in allen Details mit denjenigen mit Strophanthin identische Versuche durchgeführt, wo also die Katzen unter denselben Bedingungen lebten und allen anderen Proceduren (Pulsregistrierung usw.) unterworfen wurden, anstatt Strophanthinlösung aber nur destilliertes Wasser injiciert bekamen — aber es wurde nie eine Spur von Speichelfluss beobachtet, trotzdem die eine der Katzen (12) sich immer gegen die Injectionsencheirese sehr stark wehrte, im Gegensatz zu allen anderen Tieren, die im ganzen ohne besondere Mühe in den Injectionskasten eingeschlossen wurden. Die Veränderungen der Pulsfrequenz dieser beiden Katzen wurden in unserer vorangehenden Arbeit schematisch mitgeteilt, nun fügen wir noch hinzu, dass der Versuch 12 beinahe 5 Monate und Versuch 18 ungefähr 7 Monate dauerte! Es geht daraus hervor, dass der reflectorische Speichelfluss mit den Strophanthininjectionen in Zusammenhang steht.

Dieser Zusammenhang wird durch den Verlauf des Versuchs 1 in der Periode nach dem 1. Oktober am besten demonstriert. Die Katze verlor vorher den Reflex, so dass sie durch nichts von einem normalen Tier abwich. Sobald aber die tägliche Gabe erhöht wurde (um 0,01 mg täglich), stellte sich am dritten Tage die reflectorische Salivation wieder ein! Da kann von nichts anderem als von einer Strophanthinwirkung gesprochen werden. Im Versuch 25 sind dann ähnliche Verhältnisse bemerkbar. Hier wurde zuerst eine grössere (0,05 mg) und nach einer Woche eine kleinere Gabe (0,04 mg) täglich appliciert; nach der zweiten herabgesetzten Gabe tritt eine starke reflectorische Salivation ein — die applicierte Dosis hat sich mit den vorangehenden höheren Gaben cumuliert, aber die Salivation nimmt langsam ab, bis sie endlich gänzlich verschwindet —, zu gleicher Zeit ist auch wahrscheinlich die Wirkung der vorangehenden grösseren Gaben verschwunden. Aus dem Angeführten geht also hervor, dass wir berechtigt sind, den reflectorischen Speichelfluss als Indicator der Strophanthinwirkung zu betrachten. Und die weiteren Erörterungen werden zeigen, dass wir es mit einem sehr empfindlichen Indicator zu tun haben.

Vor allem wollen wir überlegen, ob wir es bei unserer Katze mit einer Angewöhnung zu tun haben. Aus dem angeführten Protokoll kann man ersehen, dass nach dreimonatiger Dauer täglicher Strophanthininjectionen, in einer Zeit, wo das Tier vollkommen normal schien, so dass wir schon zu zweifeln begannen, ob die applicierte Dosis überhaupt wirksam war, plötzlich das Symptom der Intoxication — der reflectorische Speichelfluss zum Vorschein kam. An der Pulsfrequenz ist keine Ab-

1) Es muss zugleich ausdrücklich hervorgehoben werden, dass die injicierten Lösungen so stark verdünnt waren, dass von einer etwaigen localen Reizwirkung gar keine Rede sein kann.



weichung gegen die Norm bemerkbar, sie bewegt sich bis auf kleine Abweichungen fortwährend zwischen 220—240 Schlägen pro Minute. Die Salivation aber zeigt an, dass das Strophanthin seine Wirkung entfaltet. Und nach einiger Zeit stellen sich die weiteren Symptome ein — die Katze ist apathisch, frisst wenig, sie ist, kurz ausgedrückt, vergiftet. Aber die Symptome büssen an Intensität allmählich ein, die Katze frisst wieder wie vorher, nimmt an Gewicht zu und endlich verschwindet auch der Salivationsreflex. Am Ende dieser Periode stellt sich eine nach einigen Tagen vorübergehende Pulsverlangsamung ein. Die Katze unterscheidet sich wieder in keinerlei Weise von einer normalen Katze. Die Katze hat sich an unsere Strophanthingabe gewöhnt — so urteilten wir anfänglich.

Als nach 20 Tagen der scheinbar normale Zustand der Katze keine Veränderung zeigte und die Katze sogar an Gewicht zunahm, erhöhten wir geringfügig die tägliche Gabe in der Meinung, dass unsere „angewöhnte" Katze auf diese Dosiserhöhung entweder überhaupt nicht oder nur geringfügig reagieren werde. Aber wie wurden wir überrascht, als nach der 3. Injection der Salivationsreflex wieder zum Vorschein zu kommen begann, nach der 6. Injection schon vollständig entwickelt war, als nach der 7. Injection die Katze erbrach und eine starke Pulsunregelmässigkeit sich einstellte! Nach der 11. Injection kommt ausser der Salivation und Pulsarhythmie Fresslustverminderung und allgemeine Apathie zum Vorschein. Der Zustand wird von Tag zu Tag ärger und deshalb wurde nach der 14. Injection die tägliche Gabe auf die ursprüngliche Höhe wieder herabgesetzt. Aus dem Gewicht ist am besten ersichtlich, in welchen Zustand die Katze durch die Erhöhung der Einzelgaben gebracht worden ist. Noch eine Woche nach der letzten erhöhten Injection beträgt das Gewicht um 420 g weniger als bei der ersten erhöhten Gabe! Und die tägliche Erhöhung betrug 0,01 mg, im ganzen erhielt also die Katze in 14 Tagen um 0,14 mg mehr als sonst appliciert, um eine Gabe, die an sich kaum Erbrechen hervorzurufen imstande ist. Die gesamte erhöhte Dosis betrug 0,05 mg; diese Dosis, wie die in der vorangehenden Arbeit angeführten Versuche 2 und 7 zeigen, ruft den Salivationsreflex erst nach Ablauf eines Monats bzw. 10 Tagen hervor, während wir da dem Salivationsreflex schon am 3. Tage, am 10. Tage sogar einer schweren Vergiftung begegnen! Kann ein angewöhntes Tier in dieser Weise reagieren? Und doch lässt ja das Verschwinden der Symptome anfangs Oktober mit Sicherheit eine gewisse Angewöhnung erkennen! Wie soll man dieses scheinbare Missverhältnis erklären?

Zuerst wollen wir nun untersuchen, welche weiteren Gründe zur Annahme der Existenz einer Angewöhnung führen könnten. Vor allem begegnen wir im Versuch 1 einem vollständigen Verschwinden aller Vergiftungserscheinungen. Auch im Versuch 10, der in vollkommen analoger Weise durchgeführt wurde, begegnen wir derselben Erscheinung: der reflectorische Speichelfluss, der in diesem Versuche erst in der zweiten Hälfte des 5. Versuchsmonates sich einstellte, verschwindet, und die Katze ist von einem normalen Tier nicht zu unterscheiden. Dann können wir noch den Versuch 6, dessen Anfang in der vorangehenden Arbeit



mitgeteilt wurde, als Stütze der Anschauung, dass es sich um eine Angewöhnung handelt, anführen.

Versuch 6. In der ersten Hälfte des Versuches nach 1 + 16 täglichen Gaben von 0,075 mg Strophanthin Boehringer wurde das Tier von einigen schweren Krämpfeanfällen befallen, aus denen es sich in 3 Tagen vollständig erholte.

5. 10., d. i. nach dreitägiger Injectionspause wurden wieder 0,075 mg Strophanthin Boehringer subcutan injiciert und diese Dosis wurde bis zum Tode des Tieres täglich wiederholt.

13. 10. Nach der Injection einigemal Erbrechen.
14. 10. Injection etwas kleiner als gestern.
18. 10. Salivationsreflex.
19.—24. 10. Kein Salivationsreflex.
25. 10. Salivationsreflex, nachts erbrochen.
26. 10. Salivationsreflex, nach der Injection Erbrechen.
27. 10. Salivationsreflex schwächer, kein Erbrechen.
28. 10. Salivationsreflex nur angedeutet, Tier erbricht.
29.—31. 10. Kein Salivationsreflex, kein Erbrechen.
1. 11. Frisst nicht, erbricht zweimal.
2. 11. Desgleichen.
3. 11. Frisst nicht. Injection um $11^1/_2$ Uhr vormittags, um 2 Uhr tot aufgefunden. Im Käfig weder Erbrochenes noch Spuren von Krämpfen gefunden.

Pulsfrequenz der Katze 6.

Datum	Pulsfrequenz	Bemerkungen.	Datum	Pulsfrequenz	Bemerkungen.
12. 9.	190		9. 10.	176	Injection,
13. 9.	224		10. 10.	168	„
14. 9.	232		11. 10.	204	„
15. 9.	228		12. 10.	172	„
16. 9.	236	Injection.	13. 10.	200	Injection, Erbrechen.
17. 9.	232	„	14. 10.	180	„
18. 9.	192	„	15. 10.	180	„
19. 9.	224	„	16. 10.	180	„
20. 9.	204	„	17. 10.	230	„
21. 9.	244	„	18. 10.	212	Injection, Salivation.
22. 9.	170	„ Erbrechen.	19. 10.	232	„
23. 9.	172	„	20. 10.	212	„
24. 9.	168	„	21. 10.	200	„
25. 9.	132—160	„	22. 10.	200	„
26. 9.	155	„	23. 10.	184	„
27. 9.	156	„	24. 10.	160	„
28. 9.	160	„	25. 10.	180	Injection, Saliv., Erbr.
29. 9.	160	„	26. 10.	212	„ „ „
30. 9.	144	„	27. 10.	212	„ „ kein „
1. 10.	180	„	28. 10.	200	„ „ „
2. 10.	180	Keine Inj., Krämpfe.	29. 10.	192	„ keine Salivat.
3. 10.	208	„ „	30. 10.	180	„ „ „
4. 10.	180	„ „	31. 10.	176	„ „ „
5. 10.	148	Injection.	1. 11.	172	„ Erbrechen.
6. 10.	176	„	2. 11.	216	„ „
7. 10.	176	„	3. 11.	200	„ tot aufgef.
8. 10.	208	„			

Wenn man nun die erste Versuchsperiode mit der zweiten vergleicht, so ist auf den ersten Blick die lange Dauer der zweiten Periode auffallend. Die Katze, welche in der ersten Periode schon nach der

16. Injection von den schwersten Vergiftungssymptomen befallen worden ist, geht in der zweiten Periode erst nach der 30. Injection zugrunde. Es kann natürlich eingewendet werden, dass das Tier in der ersten Periode nach der 16. Injection auch nicht zugrunde ging, aber diese Einwendung kann mit Hinweis auf die Schwere der sich eingestellten Vergiftungssymptome leicht widerlegt werden, denn die Symptome waren so bedrohlich, dass es unmöglich erscheint, dass das Tier noch die weiteren 14 Injectionen ertragen hätte. Die zweite Periode kann demnach nicht anders als auch durch eine erhöhte Widerstandsfähigkeit, d. h. durch eine Gewöhnung des Tieres erklärt werden.

Wir fassen die in den angeführten Versuchen beobachteten Erscheinungen in folgender Weise auf: Die Strophanthinwirkung kommt nur dann zustande, wenn die Menge des Giftes im Herzen bzw. in denjenigen Organen, an denen das Strophanthin zur Wirkung kommt, eine gewisse Höhe erreicht; ist sie kleiner, dann stellt sich die Wirkung nicht ein. Als Beweis für diese Auffassung sehen wir den Umstand an, dass die Wirkung erst nach einigen, an sich unwirksamen Gaben zum Vorschein kommt. Wir setzen also voraus, dass das Strophanthin in den Organen aufgespeichert wird. Der Grad dieser Strophanthinaufspeicherung ist sicher von der Concentration bzw. auch von der absoluten Menge des Giftes in den Körperflüssigkeiten abhängig. Als Beweis dafür führen wir den Befund an, dass bei der Bestimmung der wirksamen Gabe sowohl die Gesamtdosis als auch die Dosis pro Kilogramm Gewicht eine Rolle spielt. Bei einer gewissen Strophanthinconcentration in den Körperflüssigkeiten speichert sich eine gewisse, dieser Concentration gerade entsprechende Menge in den Organen auf. Es wird also vorausgesetzt, dass einer gewissen Giftconcentration in den Körperflüssigkeiten ein gewisser Sättigungsgrad in den Organen entspricht, wobei natürlich der Sättigungsgrad der Organe nicht parallel in einer arithmetischen Reihe mit demjenigen der Körperflüssigkeiten fortschreitet. Gleichzeitig mit der Aufspeicherung des Strophanthins in den Organen geht aber ein entgegengesetzter Vorgang einher: Das Strophanthin wird aus den Organen ausgeschieden oder in ihnen in irgendeiner Weise unwirksam gemacht, und auch die absolute Menge desselben in den Körperflüssigkeiten nimmt fortwährend ab (d. h. würde abnehmen, wenn nicht immer neue Injectionen gemacht würden). Man kann sich vorstellen, dass sich bei einer gewissen fortwährenden Strophanthinzufuhr zwischen der Einnahme, der Aufspeicherung in den Organen einerseits und der Ausscheidung bzw. der Vernichtung des Giftes andererseits ein Gleichgewicht ausbildet. Wird die Zufuhr erhöht, so wird sofort auch das aufgespeicherte Organdepot erhöht. Und dies sind eben wahrscheinlich die Verhältnisse, denen wir in den Versuchen 1 und 10 begegneten.

Dass die angeführte Anschauung richtig ist oder mindestens in einer gewissen Weise den wirklichen Verhältnissen entspricht, das zeigen Versuche an isolierten Froschherzen. In unseren vorjährigen Versuchen mit dem Ouabain[1]) wurde die Zeit, in welcher der systolische Stillstand ein-

1) K. Klein, O krystalickém ouabainu Hoffmann-La Roche. Lék. Rozhl. II.



trat, mit der sich steigernden Concentration der Giftlösung immer kürzer, aber immer verging zwischen dem Beginn des Versuches und dem Eintreten der definitiven Herzsystole eine gewisse Zeit — zur Aufspeicherung im Herzen ist ein gewisser Zeitraum, zum Hervorbringen des Herzstillstandes eine gewisse minimale Giftmenge nötig. Dass einer gewissen Giftconcentration in der das Herz durchspülenden Flüssigkeit ein gewisser Sättigungsgrad des Herzens entspricht, zeigen die Untersuchungen von Holste[1]). Bei einer gewissen, sehr geringen Strophanthinconcentration in der Nährflüssigkeit kam kein Herzstillstand zustande, obzwar die absolute Giftmenge in der Nährlösung vollkommen hinreichend war, den systolischen Stillstand hervorzurufen. Aus diesen Versuchen leiten wir aber für unsere Untersuchungen noch die weitere Consequenz ab, dass es nämlich möglich ist, eine derartige Strophanthinmenge zu finden, deren Anwesenheit im Herzen keine toxischen Symptome hervorruft. Diese Voraussetzung bildet für die weiteren Ausführungen eine conditio sine qua non, und wir betonen sie daher absichtlich in einer besonderen Weise. Und sub specie der angeführten Hypothese werden wir nun die Ergebnisse unserer Versuche betrachten und untersuchen, wie weit sie derselben entsprechen.

Der täglichen Gabe von 0,04 mg entspricht eine gewisse Strophanthinmenge in den Organen; diese Menge speichert sich natürlich erst nach Ablauf einiger Zeit in den Organen auf, um aber dann bei unveränderter Tagesgabe schon unverändert zu bleiben. Durch den Organismus circuliert ein ständiger Strophanthinstrom.

Die in den Organen aufgespeicherte Giftmenge entfaltet zuerst die entsprechende Wirkung (dem entsprechen die Symptomenperioden in den Versuchen), dann gewöhnt sich aber das Organ an die Anwesenheit dieser bestimmten Giftmenge, die Wirkung wird schwächer und die Vergiftungssymptome verschwinden. Aber das Gift ist fortwährend in den Organen anwesend, nur seine Menge ist für die Verhältnisse des Organismus nicht mehr hinreichend, um irgendwelche Symptome hervorzurufen. Nun wird die Dosis geringfügig erhöht: Die Giftconcentration in den Körperflüssigkeiten nimmt zu, zugleich wird dadurch auch der Giftgehalt der Organe gesteigert. Die Organe, die an diesen erhöhten Giftgehalt nicht gewöhnt sind, fangen an zu reagieren — und dies entspricht der Periode der Symptome nach der Erhöhung der Gabe. Und es scheint sogar, dass wir in unseren Versuchen die Grenzdosis angetroffen haben, der sich der Organismus noch zu accommodieren vermag. Eine weitere Erhöhung der Giftmenge in den Organen wird nicht mehr vertragen und es stellen sich ernste Vergiftungserscheinungen ein. Diese Vorstellung erklärt auch, warum im Versuch 1 die geringfügige Dosiserhöhung eine ernste Schädigung des Tieres verursachte.

Der Organismus ist nur einer gewissen kleinen Gabe accommodiert. Die angeführte Vorstellung erklärt auch den Fall von Kussmaul. Der Kranke hatte die Gaben von 0,1—0,12 g pro die gut vertragen, eine Gabe von 0,4 g pro die rief schon eine Vergiftung hervor.

1) A. Holste, Ueber den Einfluss der Giftmenge und Giftconcentration der Stoffe der Digitalisgruppe auf die Wirkung am Froschherzen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 70.



Es kann angenommen werden, dass bei einer Tagesdosis von 0,1—0,12 g die Digitalisstoffe im Organismus des Kranken nur in einer solchen Concentration circulierten, dass in dem Herzen und den anderen Organen die Giftmenge eine vergiftende Höhe überhaupt nicht zu erreichen vermochte. Die Digitalis war aber fortwährend wirksam, bei Aussetzen der üblichen Gabe wurde der Kranke von Beschwerden befallen, sein Organismus war demnach nicht angewöhnt, sondern die gereichte Gabe war bei ihm gerade zur Erzielung des therapeutischen Effectes genügend, zur Erzielung einer Intoxication durch die Cumulation reichte sie aber nicht aus[1]).

In den angeführten Versuchen wurde also eine gewisse Gewöhnung beobachtet, aber diese Gewöhnung war ziemlich labil; die früher mitgeteilte Vorstellung erklärt uns aber diese Labilität in einer ziemlich befriedigenden Weise. Zur Demonstration der Gewöhnungslabilität sei der Versuch 10 in einer sehr abgekürzten Weise angeführt.

Katze 10. Im Institut seit 23. 9. 1913, wiegt 2000 g.

Vom 3. 10. 1913 tägliche Injection von 0,04 mg Strophanthin Boehringer.

7. 12. Katze wiegt 2270 g.

Bis zum 25. 2. 1914 Katze scheinbar normal, zeigt keinen Speichelfluss, erbricht nicht, Pulsfrequenz schwankt zwischen 160—190—200 Schläge pro Minute. Perioden einer Pulsbeschleunigung wechseln mit denjenigen einer Pulsverlangsamung ab.

26. 2. Bei der Injection der reflectorische Speichelfluss, nach der Injection Erbrechen.

27. 2. Salivation, Erbrechen.

Vom 2. bis 5. 3. apathisch, frisst wenig, Salivationsreflex dauert an.

5. 3. Pulsfrequenz beschleunigt, über 200 Schläge pro Minute, und diese Pulsbeschleunigung dauert mit kleinen Abweichungen bis zum 27. 3. an.

13. 3. Keine Salivation bemerkbar.

21. 3. Der Salivationsreflex kann durch absichtliche Verlängerung der Injectionsencheirese noch erzwungen werden; von diesem Tage ab dauernd ohne Salivation.

Vom 11. bis 16. 4. excl. hungert das Tier.

17. 4. Reflectorischer Speichelfluss.

18. 4. Katze normal.

Vom 19. bis 22. 4. ecl. hungert das Tier wieder.

23. 4. Salivationsreflex.

Der Salivationsreflex stellt sich also nach einer Schwächung des Organismus durch eine kurze Hungerperiode ein. Der durch Hunger geschwächte Organismus reagiert auf die Strophanthinmenge, die er vorher ohne jede Erscheinung vertragen hat. Es ist aber jedoch auffallend, dass sich der Salivationsreflex erst nach der Hungerperiode und nicht während derselben einstellte. Diese Erscheinung erklärten wir uns dadurch, dass die hungernde Katze, die während des Hungerns auch kein Wasser zu sich nimmt, an einem Wassermangel im Organismus leidet. Um uns zu überzeugen, wieweit diese Vorstellung richtig war, injicierten wir in der nächsten Hungerperiode dem Tiere ausser der Strophanthinlösung noch 5—25—45 ccm einer warmen physiologischen NaCl-Lösung subcutan.

1) Es scheint, dass die Dosis von 0,1 usw. eine rein therapeutische Dosis nur für gewisse Individuen darstellt, bei anderen könnte sie vielleicht schon durch Cumulation zur Vergiftung führen, denn die Individualität spielt hier sicher eine ausschlaggebende Rolle.



25. 4. Die Hungerperiode fängt an.

26. 4. Bei der Injection Salivation[1]), 5 ccm NaCl-Lösung injiciert.

27. 4. Keine NaCl-Lösung injiciert, ein geringfügiger Salivationsreflex wurde erst durch Wiederholung der Injectionsencheirese erzwungen.

28. 4. Injection von 5 + 5 + 15 ccm NaCl-Lösung (auf dreimal), der Salivationsreflex ist noch nicht regelmässig entwickelt.

29. 4. Injection von 45 ccm NaCl-Lösung (wieder auf drei Injectionen verteilt), der Salivationsreflex vollkommen regelmässig.

30. 4. Injection von 30 ccm NaCl-Lösung, Salivation regelmässig.

1. 5. Keine NaCl-Lösung injiciert, der Reflex dauert an.

2. 5. Zum erstenmal zu essen bekommen, wiegt 1860 g, der Salivationsreflex in ausgeprägter Weise entwickelt.

6. 5. Die Salivation beginnt, sobald das Tier die Vorbereitungen zu der Injection sieht, und der Reflex dauert in den nächsten Tagen in derselben Stärke an.

13. 5. Zum erstenmal keine Salivation.

14. 5. Salivation wieder angedeutet.

Vom 15. 5. vollständig salivationsfrei.

Vor allem müssen wir zu erklären trachten, warum während der ersten Hungerperioden kein Speichelfluss, während der dritten Hungerperiode am zweiten Tage auch ohne NaCl-Lösungeinspritzung schon bemerkbar war. Vielleicht war die Katze in der dritten Hungerperiode durch das vorangehende Hungern mehr geschwächt als in den ersten zwei Perioden, aber die ausschlaggebende Rolle spielte der Wasserverlust. Die ersten zwei Hungerperioden fielen in eine Zeit, wo die Temperatur gegen 20° C betrug, die dritte Hungerperiode dagegen wurde bei einer Temperatur von 10° C ausgeführt. Dass dadurch in den beiden ersten Hungerperioden der Wasserverlust viel höher war und dadurch den Salivationsreflex verhindern konnte, ist einleuchtend.

Zwei Controlltiere, die genau dieselbe Zeit hungerten und von denen das eine ausgenommen die Strophanthininjectionen genau denselben Versuchen (Injection von NaCl-Lösungen usw.) unterworfen wurde, zeigen keine Spur von irgendeiner Salivation. Der Puls ist während der Hungerperiode etwas verlangsamt, aber es ist schwer, diese Pulsverlangsamung für eine Wirkung des Strophanthins + Organismusschwächung zu halten. Der eingetretene Salivationsreflex zeigt jedoch an, dass die Gewöhnung in eine Intoxication überzugehen beginnt.

Durch die mitgeteilten Versuche wurde gezeigt, dass es möglich ist, bei Katzen eine Gewöhnung an Strophanthin zu erzielen, und zwar bei subcutaner Application. Jetzt wollen wir uns noch etwas näher mit dem im Verlaufe der Vergiftung beobachteten Salivationsreflex befassen, obzwar dies eigentlich nicht zu unserer heutigen Aufgabe gehört, denn der Salivationsreflex diente uns nur als Indicator der eingetretenen bzw. abgeschwächten Wirkung des Strophanthins. Aber die Erscheinung ist an sich so interessant, dass es uns zweckmässig erscheint, die einzelnen Möglichkeiten, durch welche der Reflex erklärt werden konnte, zu erwähnen.

Der beobachtete und früher näher besprochene reflectorische Speichelfluss ist kein einfacher Reflex, sondern es sind bei demselben einige

1) Erklärung siehe weiter unten.



Züge einer gewissen Handlung bemerkbar. Es hat genügt, die Katze 1 im Stalle in die Hand zu nehmen — und sofort stellte sich die Salivation ein. Der Charakter einer gewissen Handlung ist noch besser bei der Katze 10 ausgeprägt. Diese Katze trachtete sich im Käfig zu verstecken, sobald sie nur die Vorbereitungen zu dem Versuche bemerkte — und zu gleicher Zeit stellte sich die Salivation ein. Man wäre also sehr geneigt, den Reflex, wie wir schon erwähnten, als einen Abwehrreflex zu betrachten. Dass die Tiere den Speichel als eine Abwehrmassregel gegen äussere Schädlichkeiten benutzen, ist allgemein bekannt. Pawlow[1]) charakterisiert diese Function der Speicheldrüsen wie folgt: „Ausser ihrer Teilnahme an dem Verdauungssystem dienen die Speicheldrüsen mit ihrem Secret dem Organismus noch in anderer Weise. So sehen wir z. B., dass die Tiere sich mit Speichel abwaschen und vor allem denselben bei äusseren Verletzungen benutzen. . . . . . In Uebereinstimmung mit dieser Beobachtung sieht man bei mit Speichelfisteln versehenen Tieren bei jeder zerstörenden Einwirkung auf die Haut (Verbrennung, Stiche usw.) eine mehr oder weniger bedeutende Speichelsecretion eintreten. Dieselbe Erscheinung beobachtet man auch jedesmal, wenn man das Tier die Absicht merken lässt, ihm eine Hautverletzung beizubringen, d. h. unter Einwirkung des psychischen Affectes (Tolotschinow, Verhandl. d. Congr. in Helsingfors. 1902)." Diese von Pawlow angeführten, uns im Original leider nicht zugänglichen Versuche von Tolotschinow wären auch zur Auffassung des Reflexes unserer Katzen als eines Abwehrreflexes sehr verlockend. Aber die oben mitgeteilten Controllversuche, in denen die Tiere nur Wasserinjectionen unterworfen wurden und in denen weder ein andauernder noch ein reflectorischer Speichelfluss beobachtet wurde, legen ein genügendes Zeugnis ab, dass das unangenehme Einschliessen und der Schmerz bei der Injection in unserer Versuchsanordnung den Reflex allein hervorzurufen nicht hinreichend war. In diesem Punkt stimmen also unsere Versuche mit denen von Tolotschinow nicht überein, was vielleicht dadurch zu erklären sei, dass in unseren Versuchen die Beschädigung des Tieres eine zu geringfügige war, um bei einem normalen Tiere eine Abwehr-Speichelsecretion hervorrufen zu können.

Wie oben dargelegt wurde, kann es kaum einem Zweifel unterliegen, dass der reflectorische Speichelfluss in irgendeinem Zusammenhange mit den Strophanthininjectionen steht. Nun bleibt aber eben die Frage offen, wie dieser Zusammenhang aufzufassen sei. Da wir bis jetzt experimentell die Frage nicht in Angriff genommen haben und erst in der nächsten Zeit uns damit beschäftigen wollen, bleiben uns nur theoretische Erklärungsversuche möglich. Die Hauptschwierigkeit dieser Erklärungsversuche liegt darin, dass wir den unmittelbaren Reizfactor der Speicheldrüsen, der in unseren Versuchen seine Wirkung entfaltete, mit genügender Sicherheit nicht kennen. Wir haben hier mit zweierlei Factoren, mit der Strophanthinwirkung einerseits, mit der in seiner Wirkung auf das centrale Nervensystem des Tieres complicierten Injectionsencheirese andererseits zu tun. Welcher von diesen beiden

1) J. Pawlow, Die äussere Arbeit der Verdauungsdrüsen und ihr Mechanismus. Nagels Handb. d. Physiol. d. Menschen. Bd. 2. S. 674.



Factoren entfaltet also seine Wirkung an dem Drüsenapparat? Was die Injectionsencheirese an sich anbelangt, wurde diese Frage oben schon in einem verneinenden Sinne beantwortet, es kann also vielleicht die Strophanthinwirkung als unmittelbarer Reiz für den secretorischen Apparat in Betracht kommen.

In der Symptomatologie der Strophanthinvergiftung wird auch immer die Salivation angeführt, so dass eine Beeinflussung des secretorischen Speicheldrüsenapparates angenommen werden muss. Die Schwierigkeit liegt in unseren Versuchen darin, dass wir es mit einem reflectorischen und nicht mit einem andauernden Speichelfluss, wie dies bei Giftwirkungen zu sein pflegt, zu tun hatten. Es ist aber möglich, den Sachverhalt sich in folgender Weise zu veranschaulichen. Es bestand bei den vergifteten Katzen tatsächlich eine andauernde erhöhte Speichelsecretion, die aber, da wir nicht mit mit Speichelfisteln versehenen Tieren arbeiteten, äusserlich nicht zum Vorschein kam. Diese Secretion stieg auf eine gewisse Zeit nach jeder Injection, so dass sich schliesslich der Reiz zu dem erhöhten Speichelfluss und der Reiz der Injectionsencheirese in dem Centralnervensystem der Katze vergesellschaftete und dadurch ein in hohem Grade entwickelter Speichelfluss schon während der Injectionsencheirese zum Vorschein kam. Wir hätten dann mit einem Reflex zu tun, der mit den von Pawlow beschriebenen bedingten Reflexen in eine Reihe zu stellen wäre. (Dies alles und auch das Folgende ist natürlich nur eine Voraussetzung und kein Versuchsergebnis.)

Die Wirkung des Strophanthins auf die Speicheldrüsen braucht aber keine in diesem Sinne directe zu sein. Es ist möglich, dass die Salivation bloss eine Teilerscheinung der durch das Strophanthin hervorgerufenen Nausea darstellt; in den chronischen Versuchen kommt dann eben nur diese Teilerscheinung zum Vorschein. Ihr reflectorisches Auftreten wäre dann mutatis mutandis in ganz ähnlicher Weise aufzufassen, wie es bei der Voraussetzung einer directen Strophanthinwirkung auf die Speichelsecretion geschah.

Endlich bleibt noch eine dritte Möglichkeit übrig, welche die Auffassung zur Voraussetzung hat, dass das Strophanthin allein in unseren Versuchen die Speicheldrüsen überhaupt nicht zur Secretion gebracht hat, sondern dass der psychische Affect, ähnlich wie dies in den Versuchen von Tolotschinow der Fall ist, die Katze zur Speichelsecretion anregte. Bei einer normalen Katze gelingt dies nicht, bei einer mit Strophanthin chronisch vergifteten mit Leichtigkeit — der natürliche Schluss wäre dann, dass das Nervensystem der Katze durch das Strophanthin auf eine höhere Stufe der Erregbarkeit gebracht wurde, so dass dann die Katze auf Reize reagiert, die bei einem unvergifteten Tiere ohne Erfolg bleiben. Wäre dies der Fall, so müsste man die Speichelsecretion durch Reize hervorrufen, die in gar keinem Zusammenhange mit denjenigen Umständen stehen, die bei der täglich sich wiederholenden Injectionsencheirese zur Geltung kommen. Dies näher zu untersuchen, bleibt die Aufgabe der weiteren experimentellen Arbeit, denn bis jetzt besitzen wir keine einzige objective Beobachtung, die uns eine der angeführten Vermutungen über den wahren Charakter des beobachteten Reflexes als bewiesen erscheinen liesse. Für die Be-

deutung des Reflexes als Indicator der Vergiftung bleibt diese Tatsache aber natürlich vollkommen belanglos.

Es ist weiter interessant zu beobachten, dass in den eben mitgeteilten Versuchen, wo eine Accommodation an das Strophanthin erzielt wurde, die Vergiftungssymptome sich allmählich entwickeln und allmählich wieder an Intensität abnehmen: zuerst stellt sich der Salivationsreflex ein und dauert auch am längsten an. Das Schema des Versuchs Nr. 1 illustriert diese Verhältnisse in einer genügend klaren Weise. Der Reflex kommt nie plötzlich zum Vorschein und verschwindet auch niemals plötzlich, sondern es ist bei demselben immer eine Zunahme und dann wieder eine Abnahme an Intensität zu beobachten. Diese Erscheinungen stehen in einem schroffen Gegensatz zu den plötzlichen Todesfällen, die in subchronischen, letalen Vergiftungen beobachtet wurden. Deshalb halten wir eine abweichende Erklärung beider Erscheinungen für nötig und berechtigt (siehe die vorangehende Arbeit).

Die subchronischen Versuche (Nr. 2 und 7) zwangen, zur Vorsicht bei der chronischen Digitalistherapie zu ermahnen. Die Versuche über die chronische Vergiftung fallen nicht anders aus; obzwar eine gewisse Gewöhnung an das Mittel nicht geleugnet werden kann, als indifferent für den Organismus kann man diese kleinen, lang applicierten Gaben jedoch nicht erklären. Gegen eine erhöhte Dosis zeigt das Tier anstatt einer erhöhten eine vermindernde Resistenz; es könnte beinahe mit einem sensibilisierten Tiere in den Immunisierungsversuchen verglichen werden. Und die logische Schlussfolgerung solcher Befunde muss wieder lauten: Grösste Vorsicht bei der Therapie, trotzdem in diesen Fällen die Gefahr nie so gross ist, da die Vergiftungssymptome nur allmählich sich entwickeln, so dass es immer genug Zeit wäre, durch Herabsetzung oder vollständige Aussetzung der applicierten Gabe eine Katastrophe zu verhüten. Es ist aber trotzdem interessant und mahnt zur Vorsicht, dass auch nach Dosisverminderung die Restitutio ad integrum nur sehr langsam zustande kommt, so dass 6 Wochen nach der letzten erhöhten Gabe das Tier sich noch nicht vollkommen erholt hat.

Ein Blick auf das Schema des Versuchs Nr. 1 gibt noch einen anderen interessanten Befund. Es könnte erwartet werden, dass die erwähnten Vergiftungserscheinungen an allen Organen parallel zum Vorschein kommen werden; aber es ist dies nicht der Fall. Die Pulsfrequenz zeigt im Versuch Nr. 1 keine Abweichung von der Norm an, zur Zeit, da der Salivationsreflex erscheint und der Gesamtzustand sich verschlimmert. Noch auffallender ist dieses Missverhältnis in der zweiten Versuchsperiode, wo die Pulsarhythmie schon längst verschwunden ist, der Salivationsreflex aber immer noch andauert. Im Sinne des früher mitgeteilten Erklärungsversuches unserer Experimente könnten wir schliessen, dass entweder das Nervensystem bei einer gegebenen Strophanthinconcentration in den Körperflüssigkeiten einen höheren Sättigungsgrad erreicht als der Circulationsapparat, oder dass das Strophanthin in die Zellen des Nervensystems langsamer eindringt, so dass die wirksame Concentration später darin erreicht wird. Die erste Eventualität setzt zugleich voraus, dass die wirksame Giftconcentration im Nervensystem eine höhere sein muss als im Circulationsapparat.



Unsere Versuche stehen auch mit der Vermutung von Heide nicht im Einklang, der behauptet, das Nervensystem accommodiere sich den Digitalisstoffen leichter als der Circulationsapparat. Es ist möglich, dass diese Vermutung für Hunde und Kaninchen und bei der Versuchsanordnung von Heide Geltung hat, aber ihre allgemeine Geltung können wir auf Grund unserer Versuche nicht anerkennen. Die Vergiftungssymptome seitens des Nervensystems kamen am Anfang der Versuche zwar viel später zum Vorschein als diejenigen seitens der anderen Organe, aber sobald das Tier „sensibilisiert" war, erschienen diese Symptome als die ersten und verschwanden als die letzten.

Endlich ist es nötig, die Frage zu erörtern, warum in den Versuchen von Prof. v. Lhoták sich die Gewöhnung bei den Kaninchen ziemlich leicht erzielen liess und warum dagegen dieselbe bei unseren Katzenversuchen nur angedeutet war und keinen hohen Grad erreichte. Diese auf den ersten Blick vielleicht merkwürdige Erscheinung kann man jedoch folgendermassen erklären: Der Organismus eines Kaninchens, d. h. der Organismus eines Pflanzenfressers, ist gewöhnt, in seiner täglichen Nahrung verschiedene Stoffe von Glykosidennatur zu erhalten und daher besitzt derselbe die Eigenschaft, solche Stoffe in seinen gewöhnlichen Stoffwechsel einzureihen. Die Digitalisglykoside stellen für den Kaninchenorganismus keine vollständig unbekannte Stoffe dar. Und die Gewöhnung kommt auch bei der peroralen Application bei den Kaninchen, wie es Professor v. Lhoták zu zeigen vermochte, hauptsächlich dadurch zustande, dass die Verdauungsfermente die toxischen Substanzen zersetzen, obzwar auch eine erhöhte Widerstandsfähigkeit des Herzens und anderer Organe festgestellt wurde. Bei einer Katze, einem typischen Fleischfresser, begegnet man aber vollkommen anderen Verhältnissen. Der Katzenorganismus kennt kaum aus seiner täglichen Nahrung irgendwelche Glykoside, sicher sind dieselben für ihn nicht so geläufig wie für den Organismus eines Pflanzenfressers, und es ist daher leicht begreiflich, dass die Gewöhnung bei den Katzen nicht in demselben Masse ausgeprägt ist wie bei den Kaninchen, aber dass auch bei diesen Tieren eine gewisse Gewöhnung sich entwickeln kann, kann kaum geleugnet werden.

Resümee.

1. Als zuverlässiger Indicator sowohl einer beginnenden als auch einer entwickelten Strophanthinvergiftung erscheint in unseren Versuchen der Salivationsreflex.
2. Durch kleine Strophanthingaben kann man bei Katzen eine Gewöhnung an dieses Gift erzielen.
3. Die Gewöhnung kommt sowohl am Circulationsapparat als auch an dem Nervensystem zum Vorschein; es besteht kein Parallelismus zwischen den beiden Erscheinungen.
4. Diese Gewöhnung ist sehr labil und geht sehr leicht in eine Intoxication über.
5. Der Uebergang der Gewöhnung in eine Intoxication geht nur allmählich vor sich.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.



ZEITSCHRIFT

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

THERAPIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

L. BRIEGER (BERLIN), H. E. HERING (CÖLN),
F. KRAUS (BERLIN), R. PALTAUF (WIEN),
J. POHL (BRESLAU).

SIEBZEHNTER BAND. ZWEITES HEFT.
MIT 7 TAFELN.

BERLIN 1915.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.



Inhalt.





ZEITSCHRIFT

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

THERAPIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

L. BRIEGER (BERLIN), H. E. HERING (CÖLN),
F. KRAUS (BERLIN), R. PALTAUF (WIEN),
J. POHL (BRESLAU).

SIEBZEHNTER BAND. ZWEITES HEFT.
MIT 7 TAFELN.

BERLIN 1915.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.

Ausgegeben am 14. Juli 1915.

☛ **Einsendungen für diese Zeitschrift werden während der Kriegszeit an Herrn Prof. Dr. Th. Brugsch oder an die Verlagsbuchhandlung erbeten.**

XIV.

Aus der medicinischen Poliklinik der Universität Bern
(Director: Prof. Dr. H. Sahli — Oberarzt: Priv.-Doc. Dr. Fritz Seiler).

Ueber medicamentöse Leukocytose.

Literarische Uebersicht, nebst eigenen Versuchen über die Beeinflussung der Leukocyten durch einige Antipyretica.

Von

René Ph. Gehrig, prakt. Arzt aus Trub (Bern).

Einleitung.

Obwohl die ersten Arbeiten über weisse Blutkörperchen schon aus den fünfziger Jahren stammen (Hirth, Moleschott), so wurden die Leukocyten doch nur ganz allmählich und viel später in den engeren Interessenkreis des Klinikers hereingezogen. Der Begriff einer Leukocytose taucht erst zu Beginn der neunziger Jahre auf. Es hing das zusammen mit der Vervollkommnung der Untersuchungsapparate, so dass Arbeiten auf dem Gebiete der Leukocytose erst von diesem Zeitpunkte an Anspruch auf wissenschaftliche Genauigkeit erheben können.

Am klinischen Materiale wurden die ersten Leukocytosen bei Infektionszuständen beobachtet, und dieser Tatsache haben die meisten Hypothesen zur Erklärung der Leukocytose Rechnung getragen. In erster Linie wurde beim Zustandekommen der Leukocytose die Toxinwirkung der Infektionserreger als ursächliches Moment angesehen, die Leukocytose selbst aber als eine Verteidigungsmassregel des Organismus gegenüber der Infektion.

Schon lange vor der Festlegung des Begriffes der Leukocytose war es aber bekannt, dass durch die Einverleibung verschiedener, hauptsächlich ätherischer Substanzen, wie die ätherischen Oele, Aether, Campher u. a., eine Vermehrung der weissen Blutkörperchen zu Stande gebracht werde (Hirth, Binz, Meyer). Wie bei den Infektionskrankheiten wurde auch bei diesen, durch die erwähnten Substanzen erzeugten Leukocytosen die Giftwirkung als das wirksame Agens bei der Erzeugung der Leukocytose betrachtet.

Auch heute noch wird die Leukocytose ganz allgemein als Abwehrmassregel des Organismus gedeutet. Metschnikoff berief sich zur Begründung dieser Ansicht besonders auf die phagocytären Eigenschaften der Leukocyten, die in vitro an zahllosen Versuchen bewiesen wurden. Bei der Erklärung toxischer Leukocytosen fällt die Phagocytenlehre stark ins Gewicht; es wurde für verschiedene Schwermetalle, sowie für Arsenik von Besredka und für Jod festgestellt, dass sie nach ihrer Einführung in den Organismus fast vollständig von den Leukocyten aufgenommen und so aus dem Körper eliminiert werden (Stassano, Baldoni, Vilentschik).



Von der Metschnikoffschen Schule wurden später eine Reihe chemisch gelöster Substanzen auf die Leukocytose zurückgeführt, welche als Alexine, Opsonine, Antitoxine und Agglutinine bezeichnet werden, und denen die Bekämpfung der Toxine zugeschrieben wird (Halm, Buchner, Jacob).

Löwy und Richter versuchten die antitoxische Kraft des Blutes mit dessen Alkalescenz zu erklären, deren Stärkegrad mit dem Leukocytengehalt des Blutes parallel gehen soll; doch fand diese Ansicht wenig Anklang.

Pankow stellte schon 1895 die Behauptung auf, dass die bactericide und antitoxische Kraft des Blutes durchaus von dessen Leukocytengehalt abhängig sei, wie man sich die Entstehung und Wirkungsweise der Leukocytose auch denken möge.

Man versteht angesichts dieser Auffassungen die grosse Bedeutung, welche der künstlichen Erzeugung einer Leukocytose zur Bekämpfung der Infectionskrankheiten beigemessen wurde und teilweise noch beigemessen wird (Hofbauer, Pankow).

Mit dieser Anschauung lässt sich aber die Tatsache nicht in Einklang bringen, dass einige Infektionskrankheiten, wie Typhus und Malaria, ohne Vermehrung der Leukocytenwerte einhergehen.

Auf weitere Schwierigkeiten stiess man, als versucht wurde, sich über das Zustandekommen der Leukocytose eine wissenschaftliche Vorstellung zu machen.

Zunächst hiess es dem Einwande begegnen, die Schwankungen in der Leukocytenzahl seien nur in den peripheren Gefässen zu finden (Schulz, Silverman). Jacob und Semjakin erbrachten den Beweis, dass sowohl bei Leukocytose wie bei Leukopenie sich der Gehalt des Blutes an Leukocyten im ganzen Kreislauf ändert.

Von Beginn an brauchten die Theorien über die Entstehung der Leukocytose den Begriff der Chemotaxis, d. h. der chemischen Anlockung von in Reserve gehaltenen oder neugebildeten Leukocyten durch die Noxe. Zahllose Versuche in vitro sollten die anziehende Kraft toxischer Substanzen auf die Leukocyten beweisen; doch sind alle diese Versuche eines direkten Beweises der Chemotaxis als zweifelhaft zu bezeichnen (Sahli). Der Begriff der Chemotaxis steht aber trotzdem heute noch den anderen Anschauungen voran.

Ein weiterer Schritt in der Aufklärung dieser Frage wurde durch diejenigen Forscher gemacht, welche eine specifische Reizung der Bildungsstätten der Leukocyten, speciell des Knochenmarkes, durch das Toxin nachwiesen (Muir).

Einer anderen Anschauung wurde der Weg geebnet durch das Auffinden der Lymphagoga (Rous). Das Toxin soll hier durch directe Einwirkung auf die glatte Musculatur der Milz und Lymphknoten eine Ausschwemmung der in Reserve gehaltenen weissen Blutkörperchen bewirken und so eine rein mechanische Leukocytose zu Stande bringen (Jacob, Harvey, Starling, Timofeew). Da jedoch polymorphkernige Leukocyten weder in der Milz, noch in den Lymphknoten entstehen, lässt sich diese Anschauung höchstens zur Erklärung einer Lymphocytose heranziehen (Sahli).



Eine weitere Möglichkeit der Entstehung der Leukocytose wird von Tallqvist, Froin, Heinz und Kühnau angegeben. Diese sahen ein Anwachsen der Leukocytenzahl immer dann eintreten, wenn die roten Blutkörperchen eine Schädigung erfahren haben, besonders nach Blutdissolutionen. Durch die Zerfallsproducte der roten Blutkörperchen soll ein die Leukocytose hervorrufendes Moment geschaffen werden.

Auch nach jedem Blutverluste wurde Leukocytose beobachtet (Ehrlich, Antonenco, Escherich, Lyon, Rieder). Die Leukocytose infolge von Blutverlust ist wohl als eine Folge einer directen Erregung des Knochenmarkes aufzufassen, und nicht etwa mit einer infolge des Blutverlustes eintretenden Herabsetzung des Blutdruckes in Zusammenhang zu bringen, zumal andere Autoren geradezu eine Leukopenie bei Sinken des Blutdruckes beobachtet haben (Vincent, Decastello, Camus).

Eine andere Anschauung geht dahin, dass ein Zerfall von Leukocyten selbst eine Leukocytose hervorrufe, indem der Untergang der Leukocyten gewissermassen zu reflectorischer Leukocytose ansporne (Jacob, Horbaczewski, Löwit). Damit in Einklang steht denn auch der Befund einer Leukocytenabnahme, welche den meisten Leukocytosen vorangeht.

Nach Morse und Limbeck soll freilich diese Leukopenie nicht von einer Zerstörung der Leukocyten herrühren, sondern von einer Einschliessung der weissen Blutkörperchen in gewissen Organen, besonders der Lunge, während der Dauer dieser initialen Leukopenie, so dass also auch hier die Frage noch nicht endgültig entschieden ist.

Ganz andere Erklärungen verlangen die Leukocytosen, welche in den modernsten Werken unter dem Titel der physiologischen Leukocytosen zusammengefasst und den pathologischen Leukocytosen gegenübergestellt werden (Sahli).

Es handelt sich hier um Leukocytosen bei physikalischen Einwirkungen auf den Körper, nach Massage (Heyerdahl), nach dem warmen (Bohland, Horbaczewski) und dem kalten Bad (Sahli), nach Lagewechsel (Ellermann), nach Muskelarbeit (Villebrand, Hawk), Traumen (Aschenheim), nach der Einwirkung reizender Substanzen auf die Haut (Winternitz); ferner Beeinflussungen psychischer Natur, wie Gemütsbewegungen; endlich die Gravidität und das Säuglingsalter (Nernstedt).

Am bekanntesten von allen physiologischen Leukocyten ist wohl die Verdauungsleukocytose. Die Veränderungen im Leukocytengehalt des Blutes, welche von der Ernährung bewirkt werden, streifen an das Gebiet der pharmakologischen Leukocytenbeeinflussung. Bemerkenswert sind die hohen Leukocytenwerte, welche nach Fütterung rohen Fleisches gefunden werden (Lassablière und Richet, Keuthe). Im Allgemeinen soll Eiweissverdauung die polymorphkernigen neutrophilen Leukocyten vermehren (Pohl), Fett und Kohlehydrate aber die Lymphocyten (Keuthe, Pappenheim).

Aus den angeführten Theorien geht hervor, dass die Entstehung der Leukocytose nach dem gegenwärtigen Standpunkte der Forschung eine sehr mannigfaltige sein kann, und dass durchaus keine einheitlichen, allgemein gültigen Gesichtspunkte gefunden wurden.



Die eingangs erwähnte grosse Bedeutung der Leukocyten und Leukocytosen für den menschlichen Organismus machen aber die gründliche Erforschung dieses Gebietes besonders wünschenswert.

Es sind in neuester Zeit auch wirklich systematische Untersuchungen in dieser Richtung angestellt worden, und man glaubt auch schon gewisse Gesetzmässigkeiten nach Injection von Substanzen gewisser pharmakologischer Gruppen herausgefunden zu haben. Es handelt sich hier um einige der sympathicotropen Substanzen, Adrenalin und Diuretin, sowie um vagotrope Gifte, Pilocarpin und Atropin. Während Atropin nahezu wirkungslos bleiben soll in bezug auf die Leukocyten, wurde bei den anderen erwähnten Stoffen eine Vermehrung der Lymphocyten beobachtet, bei Pilocarpin auch Eosinophilie. Auf Grund dieser Befunde wurde der Begriff der electiven Leukocyten geschaffen. Man nimmt an, die verschiedenen Blutbilder werden durch Reizung des Sympathicus oder Vagus hervorgerufen und spricht daher auch von neurogener Leukocytose. Dabei ist aber noch durchaus unbekannt, wie der neurogene Reiz auf die Leukocyten einwirken soll (Pappenheim, Frey).

Weit entfernt war man aber bis dahin von einem systematischen Nachprüfen aller in Betracht fallender Medicamente in ihren Beziehungen zu den Leukocytenveränderungen unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Es fehlt nicht an zahlreichen Mitteilungen, die in der ganzen medicinischen und physiologischen Literatur zerstreut liegen; allein es fehlt an jeder Gesetzmässigkeit, und eine theoretische Begründung der Beeinflussung der Leukocyten liegt noch gar nicht vor (Meyer und Gottlieb).

Es fehlen besonders die Beobachtungen am klinischen Materiale, die Vergleichung der absoluten Leukocytenwerte vor und nach der Medication, verbunden mit einer genauen Controlle des Krankheitsverlaufes. Dies wäre ein Weg, um die Art der Einwirkung der Medicamente auf den Organismus einem eingehenden Studium zu unterwerfen, und um dem Problem über die Rolle der Leukocyten in den verschiedenen Affectionen näher zu kommen.

Wir möchten hier schon der Auffassung entgegentreten, dass für den Organismus durch eine Vermehrung der Leukocyten unbedingt ein wirksames Mittel zur Bekämpfung krankhafter Processe geliefert wird. Es ist durchaus nicht a priori anzunehmen, dass Leukocytose mit vermehrter Abwehrkraft des Organismus identisch ist. Ebensoviel wie auf die Zahl der Leukocyten kommt es wohl auf ihre Functionstüchtigkeit an (Arneth).

Um der complexen Frage näher zu treten, habe ich auf Veranlassung von Privatdocent Dr. F. Seiler die in der medicinischen Literatur publicierten Versuche und Beobachtungen zusammengestellt.

Es geschah dies einmal in der Absicht, die schon auf diesem Gebiete geleistete grosse Arbeit zu einheitlicher Würdigung zu bringen, und allenfalls als Grundlage für weitere eigene Untersuchungen zu benutzen. Ich gebe im Folgenden die Publicationen über Leukocytose, soweit sie mir zugänglich waren, in pharmakologischer Gruppierung in aller Kürze wieder.

Im Anschluss daran gebe ich noch die Resultate eigener Versuche wieder über die Beeinflussung der Leukocyten durch einige Antipyretica, Natrium salicyl., Salol, Antipyrin, Aspirin und Salipyrin.

Literarische Uebersicht.

Im Nachstehenden erwähne ich kurz die Resultate, zu welchen die verschiedenen Autoren bei ihren Untersuchungen über die Beeinflussung der Leukocytenverhältnisse durch pharmakologische Agentien gelangt sind. Es werden die Substanzen aufgezählt, nach deren Einverleibung im Menschen oder Tierkörper gefunden wurden:

1. eine Leukocytose,
2. eine Lymphocytose,
3. Eosinophilie,
4. eine Leukopenie,
5. ein Fehlen jeglicher Beeinflussung der Leukocyten.

In den Fällen, wo nach Einverleibung der Substanz rasch vorübergehende Wechsel der Leukocytenzahlen constatiert wurden, betrachtete ich die nach Ueberwindung dieser Phasen einige Zeit andauernden Leukocytenverhältnisse als massgebend für die Einteilung unter obige Rubriken. Doch bemerke ich stets in Klammern solche beobachteten Wechsel der Leukocytenzahlen. Für nur vereinzelt auftauchende Befunde, wie Verminderung der Eosinophilen oder Vermehrung der Mastzellen werden keine besonderen Rubriken vorgesehen. Eine genaue Besprechung der einzelnen Versuchsreihen ist aus Platzrücksichten nicht möglich und ich verweise auf die Originalarbeiten (siehe Bibliographie).

1. Substanzen, nach deren Einverleibung eine Leukocytose gefunden wurde.

a) Unorganische Arzneikörper.

1. Quecksilber (Gaglio, Lisin, Stern, Achard und Loeper nur bei acuter Vergiftung).
2. Eisen, organisch und unorganisch (Baumann, Pohl, Hirth).
3. Silber, colloidal und in Salzen. Der Leukocytose geht Leukopenie voran. (Kluger, Hoffmann, Achard und Weil, Ribadeau und Dumas, Dunger, Le Fèvre.)
4. Blei (Simon und Spillmann, Achard und Loeper bei acuter Vergiftung).
5. Wismuth (Pohl).
6. Kochsalz (Pankow, Schlecht, Hofbauer und Isaeff, Lassablière und Richet).
7. Natrium chloricum (Rieder).
8. Kalium nitrosum (Silvermann).
9. Kali chloricum (Simon und Spillmann).
10. Arsen (Litten, Besredka, Bloch: der Leukocytose geht eine Leukopenie voran).
11. Phosphor (Velsch, Pisarski in günstig verlaufenden Intoxicationen).
12. Jod (Barantschik).
13. Destilliertes Wasser (Gilbert und Herrscher).
14. Kohlenstoff (Kühnau).



b) Organische Arzneikörper.

1. Alkohol (Achard und Loeper, Timofeew).
2. Olivenöl (Holtzmann, der Leukocytose geht eine Leukopenie voran).
3. Aether (Claude Bernhard, Deronaux).
   Essigäther, Oenanthäther (Pohl).
4. Amylester (Pohl).
5. Amylnitrit (Silvermann).
6. Wurmextract, lipoide Verbindung (Tallqvist).
7. Harnstoff und Harnsäure (Lövit).
   Steriler Urin (Dopter und Gourand).
8. Antifebrin (Horbaczewski).
9. Phenacetin (Sanguirico und Bargellini, Bohland).
10. Phenole: Carbolsäure (Wilkinson, es geht eine Leukopenie voraus).
    Guajacetin (Gemünd).
    Pyrogallol (Kühnau).
11. Salicylsäure (Wilkinson).
    Natr. salicylic. (Bohland, Schreiber und Zaudy).
12. Kampher (Wilkinson, Meyer).
13. Terpene und ätherische Oele:
    Terpentinöl (Rubinstein, Wilkinson, Holtzmann, Pohl).
    Fenchelöl.
    Myrrhenöl.
    Zimtöl.
    Cymol.
    Baldrianöl (Hirth, Binz und Meyer).
    Senföl.
    Anisöl.
    Pfefferminzöl.
    Nelkenöl (Pohl).
    Tallianine (ozon. Terpentinöl) (Roietzki, Gautier).
14. Zimtsäure (Richter und Spiro).
    Zimts. Natron (Landerer, Busse).
15. Digitalis (Nägeli-Ackerblom, Bard, Wilkinson: vorangehende Leukopenie).
    Digalen.
    Digitalinum verum (Herzig).
16. Strophanthin (Ellermann und Erlandson).
17. Bitterstoffe:
    Absythin.
    Quassiin.
    Extr. Gentianae.
    Extr. Centari (Pohl).
18. Secale cornutum (Roncaglio).
19. Cantharidengift (Carrien und Lagriffoul).
20. Thiosinamin (Richter).
21. Antipyrin (Bohland, Wilkinson, Achard und Loeper, Horbaczewski, Sanguirico und Bargellini).
22. Diuretin (Frey, zu Beginn Lymphocytose).
23. Allantorin (Berthelot und Berthrand).
24. Pyridin (Lüdke, Kühnau, Rieder).
25. Loretin (Blum und Bärwald).
26. Chinin, nach kleinen Dosen (Wilkinson).
27. Atropin (Doyon und Billet, Wilkinson).



28. Morphin (Bohland).
29. Strychnin (Pohl).
30. Curare (Muir, Löwit).
31. Pilocarpin (Horbaczewski, Wilkinson, Caro, Sanguirico und Bargellini, Rieder, Rous, Gordon).
32. Schlangengift (Calmette).
33. Pepton (Lassablière u. Richet, Clerc, Loeper, Arneth, Tschistowitsch, Caro).
34. Nuclein und nucleinsaure Salze (Goldscheider, Jacob, Ames und Huntley, Busse, Löwit, Lépine und Popoff, Borutteau).
35. Hühnereiweiss (Schlecht).
36. Eiweissverbindungen:
    - Albumine.
    - Globuline.
    - Albumosen.
    - Fibrin (Schlecht, Römer).
    - Hemialbumosen.
    - Deuteroalbumosen (Goldscheider und Jacob, Löwit).
    - Bouillon (Miyake).
    - Rohes Fleisch (Keuthe).
    - Aleuronat (Miyake).
    - Glutencasein.
    - Legumin.
    - Caseinnatrium (Römer).
37. Fermente:
    - Pepsin (Löwy und Richter).
    - Pankreatin (Loeper und Esmonet, vorangehende Leukopenie).
    - Papayotin (Halm).
38. Organextrakte:
    - Milz (Simon und Spillmann).
    - Thymus.
    - Mark (Jacob und Goldscheider).
    - Niere (Nicolas und Baucel).
    - Leber.
    - Thyreoidea (Lengemann, Marbe).
    - Ovarien.
    - Hoden (unwirksam während der Gravidität).
    - Placenta (Achard, Benard und Gagneux).
    - Spermin (Caro, Pohl, Löwy und Richter).
    - Galle (Gilbert und Herrscher).
39. Sera:
    - Autosera, nach einmaliger Einspritzung (Barbaro).
    - Artgleiches Serum (Kühnau).
    - Muskelserum (Lassablière und Richet).
    - Artfremdes Blut (Batelli und Mioni, zu Beginn Leukopenie).
    - Neutrales artfremdes Serum (Sacconaghi).
    - Scharlach-Immunserum (Bienenfeld).
    - Tetanus-Immunserum (Arneth).
    - Diphtherieserum (Jacob, Löwy und Richter, Arneth, Dean).
    - Kochsches Tuberculin (Virchow, Black, Tschistowitsch, Etienne, Rémy und Boulanger nach einmaliger Injection).



40. Bakteriencultur-Aufschwemmungen:
    Staphylokokken.
    Streptokokken (Goldscheider und Jacob).
    Colibacillen.
    Tuberkelbacillen (Arneth, Schulz).
    Bac. Cyaneus (Kanthak).
    Pneumokokken (Limbeck).

2. Substanzen, nach deren Anwendung eine Lymphocytose gefunden wurde.

a) Unorganische Arzneikörper.

1. Quecksilber, bei chronischer Vergiftung (Achard und Loeper).
2. Blei (Ribadeau).
3. Barium (Harvey).
4. Jod (Labbé, Lortat-Jacob, Waldstein).

b) Organische Arzneikörper.

1. Coffein (Timofeew).
2. Muscarin (Harvey).
3. Pilocarpin (Harvey, Waldstein, Scorczewski und Wasserberg, Löwy und Richter, Frey, Lymann, Stäubli).
4. Lecithin (Stassano und Billon).
5. Adrenalin (Harvey, Gaisböck, Frey).

3. Stoffe, nach deren Anwendung eine Leukopenie gefunden wurde.

a) Unorganische Arzneikörper.

1. Quecksilber, bei chronischer Vergiftung (Achard und Loeper) und bei acuter Vergiftung (Maurel).
2. Blei, bei chronischer Vergiftung (Achard und Loeper).
3. Kochsalz (Claisse).
4. Kalium telluricum (Bohland).
5. Arsen (Solutio Kalii arsenicosi: Baumann; Atoxyl: Jakimoff, Jarotzki; Bloch für tödliche Arsendosen).
6. Phosphor (Pisarski).

b) Organische Körper.

1. Chloroform (Maurel).
2. Alkohol, chronische Intoxication (Achard und Loeper).
3. Aether (Achard und Loeper).
4. Sulfonal (Bohland).
5. Benzol (Selling, Leukocytose geht voran, Langlois und Desbouis).
6. Benzin (Santesson, bei tödlichen Vergiftungsfällen).
7. Kampher (Bohland).
8. Terpentinöl (Besançon, Labbé, Maurel, Héricourt und Richet).
9. Saponin (Isaack und Möckel).
10. Agaricin (Bohland).
11. Secale cornutum (Bohland).
12. Antipyrin (Pichler).
13. Cocain (Maurel).
14. Chinin (Wilkinson, Horbaczewski, Richter, Maurel).
15. Atropin (Horbaczewski und Bohland).
16. Morphin (Achard und Loeper).



17. Pepton (Botkin).
18. Bouillon und Fleischextract (Héricourt und Richet).
19. Cholin (Werner und Lichtenberg).
20. Pepsin (Löwit).
21. Placentarextract, bei Nicht-Graviden (Achard, Benard und Gagneux).
22. Adrenalin (Bertelli, Falta und Schweger, Schwenker und Schlecht).
23. Autosera, nach längerem Gebrauch (Barbaro).
24. Artfremdes Serum (Silvermann).
25. Diphtherietoxin (Morse, Nicolas, Courmont und Prat; Dean sah die Leukopenie nur, wenn nach dem Toxin noch Diphtherieserum injiciert wurde).
26. Typhustoxin (Azzurini und Massart).
27. Tuberculin (Etienne, Rémy und Boulanger).
28. Heubacillencultur (Schlesinger).
29. Lyssagift (Nicolas und Baucel).

4. Substanzen, für welche eine Eosinophilie erregende Wirkung gefunden wurde.

1. Pilocarpin (Bertelli, Falta und Schweger, Schwenker und Schlecht).
2. Pepton (Schlecht).
3. Artfremdes Serum, nach einmaliger Injection. Hypeosinophilie geht voran (Schlecht).
4. Anthraxbacillus (Opie, Hardy und Wesbrock).
5. Cholerabacillus (Opie, Hardy und Wesbrock).
6. Alkoholextract von Distomum (Baur und Tauffier).

5. Stoffe, welche ohne Wirkung blieben auf die Leukocyten.

a) Unorganische Verbindungen.

1. Calomel (Lisin).
2. Kupfer (Pohl).
3. Blei (Pohl).
4. Magnesium sulfuricum (Pohl).
5. Kochsalz (Maurel).
6. Verschiedene Kalium- und Natriumsalze (Pohl, Héricourt und Richet, Maurel).
7. Arsen (Schwär).
8. Phosphor (Pisarski, bei leichter Intoxication).
9. Salzsäure (Pohl).
10. Aqua destillata (Römer).

b) Organische Verbindungen.

1. Alkohol (Hirth, Binz, Meyer, Pohl).
2. Glycerin (Maurel, Héricourt und Richet).
3. Chloralhydrat (Héricourt und Richet, Maurel).
4. Olivenöl (Schlecht).
5. Oelsäure (Faust, unsichere Resultate).
6. Digitoxin (Herzig).
7. Chinin (Pohl und Hirth).
8. Atropin (Frey).
9. Morphin (Héricourt und Richet, Maurel).
10. Pilocarpin (Pichler).
11. Pepton (Héricourt und Richet).
12. Nuclein (Pankow, Miyake).

13. Leucin (Schlecht).
    Alanin (Schlecht).
    Asparagin (Schlecht).
    Glykokoll (Schlecht).
14. Organextracte:
    Leber.
    Pankreas.
    Thyreoidea.
    Niere (Jacob, Goldscheider, Ducastel).
15. Adrenalin (Camus und Pagniez).
16. Artgleiches Serum (Schlecht).
17. Aether- und Chloroformextract von Distomum (Baur und Tauffier).

Zusammenfassung.

Bei einer Betrachtung der im Vorstehenden angeführten Arbeiten muss es gewiss auffallen, wie gross die Menge der Stoffe ist, welche eine Leukocytose hervorbringen sollen. Es existiert wohl keine pharmakologische Gruppe, welche nicht dabei vertreten ist. Bei der Verschiedenartigkeit dieser Substanzen ist es unmöglich, sich ein Urteil darüber zu bilden, welches Moment bei der Erregung einer medicamentösen Leukocytose das eigentlich ausschlaggebende ist, und welcher Art die Substanz sein muss, welche sich am geeignetsten erweist, eine Leukocytose hervorzubringen.

Immerhin könnte man die verschiedenen Leukocytosen unter dem gemeinschaftlichen Gesichtspunkte zusammenfassen, dass ihre Entstehung bei allen Arten von Zellschädigungen durch die Einwirkung der Zellzerfallsproducte auf das Knochenmark bewirkt würde, und die Lymphocytosen durch Einwirkung auf Lymphoidgewebe.

Als zweite merkwürdige Tatsache ist hervorzuheben, dass mit diesen Substanzen durchaus nicht einheitliche Resultate erzielt wurden, sondern dass die verschiedenen Autoren mit ein und demselben Stoffe oft zu direct gegensätzlichen Resultaten gelangt sind. Die Erklärungen dafür würden sich, wenn sie überhaupt möglich wären, für jeden Fall wieder anders gestalten. Ich erwähne nur einige Hauptpunkte.

Vor allem hebe ich hervor, dass die angeführten Versuchsreihen teils am Menschen, in der Mehrzahl der Fälle aber am Tiere ausgeführt wurden. Die Erwähnung der im Tierversuch erhaltenen Resultate ist jedoch durchaus notwendig, da ja die moderne Pharmakologie die Wirkungsweise der Medicamente in erster Linie im Tierversuche ausprobt und abschätzt. Dabei bleibt freilich dahingestellt, inwiefern sich diese Resultate auf den Menschen übertragen und für die praktische Medicin verwerten lassen. Mir scheint es durchaus nicht verwunderlich, wenn bei Experimenten mit demselben Stoffe am Menschen und an den Versuchstieren nicht dieselben Resultate erzielt wurden. Schon bei der Vergleichung zwischen Kaninchen und Hund kann ein durchgreifender Unterschied in der Art der Reaction festgestellt werden, und Maurel fand sogar in ein und derselben Tiergattung individuell verschiedenes Reagieren gegenüber demselben Medicament.



Es geht aus diesem Grunde auch gar nicht an, die beim Tiere gefundenen Ergebnisse ohne weiteres auf den Menschen zu übertragen, und die praktische Verwendbarkeit des Tierversuchs ist auf diesem Gebiete nicht gerade gross.

Auch ist es ein Irrtum, zu glauben, dass die im Tierexperiment in dieser Richtung ausgeführten Beobachtungen gleichmässigere Resultate ergeben. Im Gegenteil ist auch der Tierversuch einer Reihe von Fehlerquellen unterworfen, die zu vermeiden es fast unmöglich scheint. Schon wenn man die Beobachtungen von Ellermann und Arneth liest, denen zufolge sowohl Fesselung des Tieres, Abkühlung auf dem Tische und Einstich in die Ohrvene jedes für sich eine Leukocytose erzeugen können, so kann man sich leicht eine Vorstellung davon machen, was hier alles in Frage kommen kann. Als vielleicht die wichtigste Fehlerquelle kann auch die Zeit in Betracht kommen, welche man nach der Einverleibung der Substanz verstreichen lässt, bevor zu einer neuen Blutuntersuchung geschritten wird. Sehr vielen Leukocytosen geht doch eine kürzere oder längere Leukopenie voraus; wurde nun das Blut nach dem medicamentösen Eingriffe nicht in regelmässigen Zeitintervallen untersucht, so ist klar, wie leicht ein Irrtum sich einschleichen konnte.

Auch die intravenöse Injection bietet durchaus nicht in allen Fällen Vorteile. Es klingt gewiss durchaus nicht ermutigend für fernere Untersuchungen dieser Art, wenn von Gilbert, Herrscher und Kühnau festgestellt wurde, dass schon die intravenöse Injection nahezu indifferenter Körper, wie Kohlenstoff und Wasser, eine Leukocytose hervorrufen können. Immerhin ist Kohle insofern nicht als vollständig indifferent zu bezeichnen, als sie Embolien macht.

Es ist ferner auch notwendig, die Resultate derjenigen Versuchsreihen, welche acute Intoxicationen prüften, scharf zu trennen von denjenigen, bei welchen die Intoxicationen auf längere Zeitabschnitte ausgedehnt wurden. Denn für mehrere der geprüften Substanzen finden wir die Angabe, dass acute Vergiftung eine Leukocytose, chronischer Gebrauch aber Leukopenie hervorrufe.

Dass auch die Höhe der Dosen in erster Linie eine Rolle spielt, ist selbstverständlich, und es lassen sich nur Versuchsreihen miteinander vergleichen, welche annähernd dieselben Dosen verwendeten.

Jedenfalls ist eine grosse Vorsicht in der Beurteilung der meisten bis jetzt gefundenen medicamentösen Leukocytosen durchaus angebracht, und ein Nachprüfen der wichtigeren Medicamente am klinischen Materiale erscheint wünschenswert.

Zum Schlusse möchte ich noch die aus dem Studium der vorliegenden Literatur gewonnene Ansicht vertreten, dass doch wohl kaum die absolute Zahl der Leukocyten allein das Ausschlaggebende für ihre Wirkung darstellt. Viel mehr als auf die Zahl kommt es doch auf ihre physiologische Functionstüchtigkeit als Abwehrorganismen an.

Es wäre wohl für die Erklärung des von den Leukocyten abhängigen Heilungsvorganges aussichtsvoller, wenn die Beeinflussung der verschiedenartigsten Medicamente und therapeutischen Applicationen auf das Verhalten der Functionen der Leukocyten einwandsfrei geprüft werden



könnte. Es wurden eine Reihe von Versuchen in dieser Richtung gemacht, die sich aber allein auf die Prüfung der phagocytären Kraft bezogen. Moderne Versuche würden sich nicht darauf beschränken, sondern darnach trachten, festzustellen, ob sich allenfalls auf medicamentösem Wege auch die übrigen Functionen der Leukocyten, z. B. die Bildung von Antitoxinen, Opsoninen, Agglutininen usw. beeinflussen und hauptsächlich steigern liessen.

Eigene Versuche.

Nach dem Vorhergesagten musste es uns interessant erscheinen, selbst einmal derartige Leukocytenbefunde nach therapeutischen Eingriffen zu erheben, um an Hand eigener Versuche ein Urteil darüber zu gewinnen, ob und inwiefern sich qualitative und quantitative Veränderungen der Leukocyten feststellen lassen.

Da uns Tierversuche nicht geeignet erschienen, um für die praktische Medicin verwertbare Resultate zu bekommen, nahmen wir unsere Beobachtungen am klinischen Materiale vor.

Wir wählten in erster Linie Substanzen, die einerseits zu den gebräuchlichsten Medicamenten gehören, andererseits aber bekannt sind als Leukocytose erregend, so dass ihre Heilwirkung geradezu als durch das Hervorrufen der Leukocytose bedingt angesehen wird.

Dabei gingen wir in einer Weise vor, die uns am zweckmässigsten schien, um die Leukocytenschwankungen durch störende Einflüsse nach Kräften ausschliessen zu können.

Die Untersuchungen nahm ich vor an Patienten der medicinischen Universitätspoliklinik zu Bern. Die Untersuchung wurde bei jedem Patienten über eine längere Zeit ausgedehnt, so dass nicht die Wirkung einer Einzeldose, sondern eine länger dauernde medicamentöse Beeinflussung zur Beobachtung kam. Dies geschah in der Voraussetzung, dass wohl kaum die einmalige Verabreichung einer solchen Dose eines Medicamentes, wie sie in der täglichen Therapie des Arztes verordnet wird, eine wesentliche Neubildung oder Zerstörung von weissen Blutkörperchen hervorzubringen imstande sei; im Gegenteil nehmen wir an, dass allfällige Veränderungen der Leukocytenzahlen, welche für den Ablauf der Erkrankung von Einfluss sein könnten, nur allmählich und nach längerer Einwirkung des betreffenden Medicamentes auftreten.

Deshalb untersuchte ich die nämlichen Patienten an einer Reihe von Tagen, während die Medication unausgesetzt weiter dauerte.

Die Blutuntersuchung geschah immer zur selben Stunde, etwa drei bis vier Stunden nach dem Morgenessen. Vor der Untersuchung sassen die Patienten etwa eine Stunde ruhig in einem mässig erwärmten Raume, so dass weder von einer körperlichen Anstrengung noch von einem Temperaturwechsel eine Beeinflussung der Leukocytenwerte zu befürchten war.

Die Zählung der Gesamtzahl der Leukocyten wurde in der Breuerschen Zählkammer vorgenommen (vgl. Sahlis Lehrbuch. 5. Auflage. S. 856—858). Stets wurden sämtliche Felder durchgezählt, oft wurde die Kammer neu beschickt zur Erhaltung von Vergleichsresultaten.



Zur Differentialzählung fertigte ich stets Ausstrichpräparate auf Objectträgern an; sie bieten gegenüber den Deckflächenpräparaten grosse Vorteile dar, in der Handhabung bei der Färbung sowohl als auch beim Durchzählen. Die Fixierung und Färbung geschah mit dem Jennerschen Farbstoff (Sahli l. c. S. 881); in manchen Fällen wurde mit Giemsafarbstoff nachgefärbt zur Verstärkung der Kernfarben. Zur Zählung verwendete ich den Kreuztisch, der ein systematisches Durchmustern des ganzen Präparates ermöglicht. Dies war in den dünn gestrichenen Präparaten stets notwendig, da durchschnittlich 300—500 Leukocyten für jeden Ausstrich specificiert wurden.

1. Natrium salicylicum.

Fall 1. Fritz N., 28 J. Patient leidet an typischer Lumbago.

Er wird behandelt mit Natrium salicylicum, 2,5 g pro die, genommen in fünf Einzeldosen à 0,5 g.

Blutbefunde:

	Vor der Behandlung	Nach 4 Tagen	Nach 8 Tagen
Gesamtzahl der Leukocyten	6200	5600	4800
Neutrophile	47,7	46	48
Lymphocyten	36,7	26	30
Eosinophile	1	1,2	2
Uebergangsformen u. grosse Mononucleäre	14,4	25,3	19

Nach achttägiger Behandlung, während welcher Patient im ganzen 20 g Natr. salic. zu sich genommen hat, sind die Schmerzen nahezu verschwunden; das Allgemeinbefinden ist gut.

In bezug auf die Leukocyten ist eine Verminderung der Gesamtzahl festzustellen.

Fall 2. Frau Caroline R., 32 J. Patientin leidet seit einigen Tagen an heftigen Schmerzen auf der rechten Seite des Thorax, welche durch einen starken Husten noch gesteigert werden. Der Befund, mit absoluter Dämpfung rechts hinten, Abschwächung des Atemgeräusches usw., befestigt die Diagnose auf ein pleuritisches Exsudat.

Die Medication besteht in Natrium salicylicum, 2,5 g pro die, in drei Einzeldosen genommen.

Blutbefunde:

	Vor der Behandlung	Nach 3 Tagen	Nach 7 Tagen	Nach 10 Tagen
Gesamtzahl der Leukocyten	7030	8260	6600	8800
Neutrophile	66	75,3	66	63,3
Lymphocyten	12	16,3	19,7	19
Eosinophile	1,3	0,7	1,7	1,7
Uebergangsformen u. grosse Mononucleäre	20	10,3	13,6	16

Am zehnten Tage der Behandlung ist Patientin bedeutend gebessert, das Exsudat nahezu verschwunden.

Eine wesentliche Aenderung des Blutbildes lässt sich nicht constatieren.

Fall 3. Frau R. B., 32 J. Patientin leidet an einer chronischen Lungentuberculose. Sie sucht die Poliklinik auf wegen heftiger Schmerzen auf der Brust, die als pleuritische Reizung aufgefasst werden.



Die Behandlung wird mit Natrium salicylicum eingeleitet, 2,0 g pro die, in vier Einzeldosen à 0,5 g.

Blutbefunde:

	Vor der Behandlung	Nach 5 Tagen	Nach 8 Tagen	Nach 11 Tagen
Gesamtzahl der Leukocyten	7840	6400	6300	7200
Neutrophile	72	63,3	52,3	57,7
Lymphocyten	24	31,7	36	26,7
Eosinophile	2,3	1,7	2	3,7
Uebergangsformen u. grosse Mononucleäre	1,7	2,6	9,7	11,7

Nach einer Behandlung von elf Tagen hat Patient in toto 22 g Natr. salic. eingenommen. Der Status ist dabei unverändert geblieben.

Eine nennenswerte Verschiebung in den Leukocytenwerten ist nicht zu verzeichnen.

Fall 4. Karl N., 55 J. Patient klagt über Schmerzen im Kopf und Nacken, die als Neuralgien betrachtet werden.

Die Behandlung wird mit Natrium salicylicum eingeleitet, 3 g pro die, geteilt in fünf Dosen à 0,6 g.

Blutbefunde:

	Vor der Behandlung	Nach 4 Tagen	Nach 8 Tagen
Gesamtzahl der Leukocyten	6300	5400	8400
Neutrophile	65	60	62,7
Lymphocyten	25,7	29,3	18,7
Eosinophile	1	2,7	3
Uebergangsformen u. grosse Mononucleäre	7,6	7,3	14,3

Nach 8 Tagen hat Patient 24 g Natrium salicylicum zu sich genommen. Die Schmerzen bestehen immer noch, der Allgemeinzustand hat sich aber gehoben.

Die Gesamtzahl der Leukocyten stieg während der Behandlung von 6300 auf 8400.

Fall 5. Victor C., 53 J. Patient leidet an Schmerzen infolge von Adhäsionen und Schwarten, die sich als Residuen einer abgelaufenen Pleuritis erweisen.

Er wird behandelt mit Natrium salicylicum, 2,5 g pro die, genommen in fünf Dosen à 0,5 g.

Blutbefunde:

	Vor der Behandlung	Nach 3 Tagen	Nach 7 Tagen
Gesamtzahl der Leukocyten	8760	7520	7780
Neutrophile	65	80,3	72
Lymphocyten	18,3	13,3	21
Eosinophile	1	—	2,7
Uebergangsformen u. grosse Mononucleäre	15,6	5,7	3,3

Die Behandlung dauerte 7 Tage; Patient hat während der Zeit 17,5 g Natrium salicylicum zu sich genommen. Der Allgemeinzustand hat sich bedeutend gebessert, die Schmerzen sind verschwunden.

Eine Beeinflussung des Blutbildes konnte nicht bemerkt werden.

Fall 6. Frau B., 35 J. Patientin kommt zu uns mit Schmerzen in den Beinen, besonders in den Unterschenkeln, die als Neuralgien diagnosticiert werden.



Patientin bekommt Natrium salicylicum, 2,5 g pro die, in fünf Dosen à 0,5 g.

Blutbefunde:

	Vor der Behandlung	Nach 5 Tagen	Nach 10 Tagen
Gesamtzahl der Leukocyten	6400	7400	6400
Neutrophile	62,7	55,7	66,6
Lymphocyten	31	38	21
Eosinophile	1,7	2	2,3
Uebergangsformen u. grosse Mononucleäre	4,7	3,4	9,3

Die Behandlung wurde 10 Tage lang fortgesetzt; im ganzen nahm Patientin 25 g Natrium salicylicum zu sich. Trotzdem war ein Nachlassen der Schmerzen nicht zu verzeichnen.

Eine bemerkenswerte Beeinflussung der Leukocyten ist nicht festzustellen.

Fall 7. Francine K., 18 J. Patientin klagt über Schmerzen am Brustkorbe, die sich in unverkennbarer Weise als Intercostalneuralgien darstellen. Daneben besteht Angina mit Fieber.

Die Medication besteht in Natrium salicylicum, 2,0 g pro die, in drei Dosen.

Blutbefunde:

	Vor der Behandlung	Nach 4 Tagen	Nach 9 Tagen	Nach 13 Tagen
Gesamtzahl der Leukocyten	13000	9200	9500	8000
Neutrophile	65	56,7	59	35
Lymphocyten	25	36	29	43
Eosinophile	2	3,3	3,3	1,3
Uebergangsformen u. grosse Mononucleäre	7,2	3,3	8	20,3

Nach 13tägiger Behandlung hat die Patientin 26 g Natrium salicylicum bekommen. Der Allgemeinzustand ist gut, Neuralgien und Angina sind abgeheilt.

Die zu Beginn vorhandene Leukocytose ist unter der Behandlung stetig abgefallen bis zu einem normalen Wert. Im Blutbilde haben besonders die Neutrophilen abgenommen, während die Lymphocyten bedeutend zunahmen, und am Ende der Behandlung sogar stark über die Normalzahl hinausgehen.

Fall 8. Albert S., 15 J. Patient kommt zu uns mit den Symptomen einer Pleuritis sicca, mit leichtem Fieber.

Die Medication besteht in Natrium salicylicum, 2,5 g pro die, in fünf Dosen zu 0,5 g.

Blutbefunde:

	Vor der Behandlung	Nach 4 Tagen	Nach 8 Tagen
Gesamtzahl der Leukocyten	13200	10100	6800
Neutrophile	76,7	71,7	53
Lymphocyten	8	16,3	29
Eosinophile	0,3	0,7	1,7
Uebergangsformen u. grosse Mononucleäre	15	11,3	15,3

Die Pleuritis ist nach 8 Tagen unter dem Einflusse des Natrium salicylicum, in toto 20 g, abgeheilt. Die zu Anfang bestehenden hohen Leukocytenwerte sanken mit dem Zurückgehen der Affection auf normale Zahlen ab.



In diesem Falle ist also ein Zurückgehen der Leukocytose zu verzeichnen, jedoch geht diese Abnahme mit der Abheilung der Krankheit und dem Verschwinden des Fiebers Hand in Hand.

Fall 9. Fritz Z., 20 J. Patient leidet an einer Attacke von polyarticulärem Gelenkrheumatismus; befallen sind besonders die Gelenke des linken Beines. Temperatur subfebril. Vor 4 Jahren machte Patient einen ersten Anfall von Polyarthritis durch.

Die Medication besteht in Natrium salicylicum, 5 g pro die, genommen in fünf Einzeldosen à 1 g.

Blutbefunde:

	Vor der Behandlung	Nach 3 Tagen	Nach 6 Tagen	Nach 10 Tagen
Gesamtzahl der Leukocyten	8300	9200	10600	9300
Neutrophile	76,7	64,7	72	69,7
Lymphocyten	19,3	27	22	25
Eosinophile	0,7	2,3	—	1
Uebergangsformen u. grosse Mononucleäre	3,3	5,7	6	4,3

Nach 10 tägiger Behandlung hatte Patient also 50 g Natrium salicylicum eingenommen. Die Schmerzen waren schon vom 3. Tage an gänzlich verschwunden, die Temperatur normal.

Die Gesamtzahl der Leukocyten geht bis zum 6. Tage etwas in die Höhe, um dann wieder etwas abzufallen.

Fall 10. Marie E., 26 J. Patientin macht ihren zweiten Anfall von acutem Gelenkrheumatismus durch. Als Residuum von der früheren Attacke ist ein systolisches Blasen an der Mitralis zu betrachten. Befallen sind zurzeit besonders die Fuss- und Kniegelenke, jedoch ohne Schwellung. Temperatur leicht febril.

Die Behandlung wird mit der Dosis von 5 g Natrium salicylicum pro die eingeleitet, verabreicht in fünf Einzeldosen à 1 g.

Blutbefunde:

	Vor der Behandlung	Nach 4 Tagen	Nach 8 Tagen
Gesamtzahl der Leukocyten	7500	8200	7240
Polynucleäre	55	56,7	52,7
Lymphocyten	35	29,7	35,7
Eosinophile	3,7	7	4
Uebergangsformen u. grosse Mononucleäre	6,3	5,7	6,7
Mastzellen	—	1	1

Nach achttägiger Behandlung, während welcher Patientin 40 g Natrium salicyl. eingenommen hatte, musste mit der Medication sistiert werden, da bereits heftiges Ohrensausen und Schwindelgefühl bestand. Die Beschwerden der Polyarthritis waren auch seit drei Tagen völlig verschwunden.

Einem anfänglichen leichten Anstieg der Gesamtzahl der Leukocyten folgt ein Absinken auf den zu Beginn gefundenen Wert.

Fall 11. Albert H., 18 J. Patient lässt den Arzt zu sich rufen wegen heftiger, seit zwei Tagen bestehender Gelenkschmerzen in den Beinen, das Gehen ist ihm unmöglich. Die Schwellung der Knie- und Fussgelenke, verbunden mit 38,5° Temperatur lassen die Diagnose auf acute Polyarthritis stellen.

Die Behandlung wird zu Hause mit 5 g Natrium salicylicum pro die durchgeführt.



Blutbefunde:

	Vor der Behandlung	Nach 3 Tagen	Nach 7 Tagen
Gesamtzahl der Leukocyten	19200	8300	8180
Neutrophile	77,3	56	50
Lymphocyten	9,3	34	30,7
Eosinophile	0,3	5,7	8
Uebergangsformen u. grosse Mononucleäre	13	4,3	11,3

Unter der Behandlung fiel die Temperatur schon am 3. Tage auf normale Werte ab. Bis zum 8. Tage, nachdem Patient 35 g Natrium salicylicum eingenommen hatte, waren die Schmerzen und Schwellungen völlig zurückgegangen. Die Medication wurde trotzdem fortgesetzt, wegen heftigen Ohrensausens aber mit etwas niedrigeren Dosen.

Auffallend ist das rasche Verschwinden der initialen Leukocytose bis zum dritten Tage, zusammen mit dem Temperaturabfall. Im Blutbilde drückt sich dies in einem bedeutenden Zurückgehen der neutrophilen Leukocyten und einem entsprechenden Anstieg der Lymphocytenwerte aus. Die zu Beginn sehr schwach vertretenen Eosinophilen gehen auf relativ hohe Zahlen hinauf.

Zusammenfassung.

Es wurden im ganzen elf mit Natrium salicylicum behandelte Fälle untersucht. Von diesen wiesen drei initiale Leukocytose auf, bedingt durch die Krankheit selbst. Unter der Behandlung ging bei allen Fällen die Krankheit zurück, und damit die Leukocytose, so dass in diesen Fällen eine Leukopenie erzeugende Wirkung des Natrium salicylicum angenommen werden könnte.

Bei den Fällen, wo zu Beginn schon normale Leukocytenwerte bestanden, ist eine wesentliche Beeinflussung derselben nicht festzustellen.

Von den Verschiebungen im Blutbild ist in den Fällen 2, 3, 4, 7 und 8 eine Verminderung der Neutrophilen wahrzunehmen bei gleichzeitiger Zunahme der Lymphocyten. Das umgekehrte Verhalten zeigen die Neutrophilen und Lymphocyten in den Fällen 5 und 6.

Als fast unverändert in seinen procentualen und absoluten Zahlenverhältnissen erweisen sich die Fälle 1, 9 und 10.

2. Aspirin.

Fall 1. Frau R., 44 J. Patientin kommt zu uns mit Klagen über einen halbseitigen, intensiven Kopfschmerz rechts. Die Diagnose wird auf rheumatische Hemicranie gestellt.

Die Behandlung besteht in Aspirin, 2,0g pro die, genommen in vier Dosen à 0,5g.

Blutbefunde:

	Vor der Behandlung	Nach 5 Tagen	Nach 9 Tagen
Gesamtzahl der Leukocyten	6240	8340	7860
Neutrophile	75	69,3	66,3
Lymphocyten	19	24	27
Eosinophile	3,3	1,7	2,3
Uebergangsformen u. grosse Mononucleäre	2,7	4,3	4

Patientin ist in den letzten Tagen schmerzfrei geblieben, nachdem sie 18,0 g Aspirin zu sich genommen.

Auffällige Schwankungen in der Zahl der Leukocyten sind nicht zu bemerken. Die beobachtete Zunahme der Leukocyten bewegt sich noch innerhalb der physiologischen Schwankungen.

Fall 2. Louis Bl., 41 J. Patient, Schneider von Beruf, klagt über schmerzhafte Ermüdungskrämpfe im rechten Arm und in der rechten Hand. Ueberanstrengung durch Arbeit in den letzten Wochen.

Diagnose: Beschäftigungsneurose.

Die Behandlung besteht, neben Einreibungen mit Spirit. camphor., in Dosen von 3,0 g Aspirin pro die, genommen in refracta dosi à 1,0 g.

Blutbefunde:

	Vor der Behandlung	Nach 4 Tagen	Nach 8 Tagen	Nach 12 Tagen
Gesamtzahl der Leukocyten	8660	7100	9300	8500
Neutrophile	75,3	65,3	78,7	73.3
Lymphocyten	14	22,7	15,7	13,3
Eosinophile	0,7	2,3	0,3	1
Uebergangsformen u. grosse Mononucleäre	10	5,3	5,7	12

Nach zwölftägiger Behandlung hat Patient 36 g Aspirin eingenommen. In Bezug auf sein Leiden ist eine erhebliche Besserung zu verzeichnen.

Eine geringe Steigerung der Leukocytenwerte ist nur am achten Tage zu bemerken. Auffällig sind die niedrigen Lymphocytenwerte.

Fall 3. Frau F., 50 J. Patientin klagt über heftige Schmerzen am Hinterhaupte. Die charakteristischen schmerzhaften Druckpunkte sichern die Diagnose Occipitalneuralgie.

Als Medicament erhält Patientin Aspirin, 3,0 g pro die, in drei Dosen à 1,0 g.

Blutbefunde:

	Vor der Behandlung	Nach 6 Tagen
Gesamtzahl der Leukocyten	6750	4860
Neutrophile	50	44
Lymphocyten	25	35,3
Eosinophile	1	1
Uebergangsformen u. grosse Mononucleäre	22,7	19,3

Nach sechstägiger Behandlung, während deren Patientin 18 g Aspirin eingenommen hat, sind die Schmerzen bis auf geringe Reste verschwunden. (Leider kam Patientin in der Folgezeit nicht wieder, wahrscheinlich weil sie sich völlig schmerzfrei fühlte.)

Die Zahl der Leukocyten ist geringer geworden. Im Blutbilde fallen die niedrigen Werte der Neutrophilen auf, bei sehr hohen Zahlen für mononucleäre Elemente.

Fall 4. Theodor A., 20 J. Patient leidet an Schmerzanfällen auf der rechten Gesichtshälfte, im Gebiete des zweiten Trigeminusastes. Die schmerzhafte Region ist deutlich umschrieben, so dass die Diagnose auf Trigeminusneuralgie gestellt werden kann.

Die Behandlung besteht in Aspirin, 2 g pro die, genommen in vier Dosen à 0,5 g.



Blutbefunde:

	Vor der Behandlung	Nach 3 Tagen	Nach 7 Tagen	Nach 11 Tagen
Gesamtzahl der Leukocyten	7200	6200	7100	7300
Neutrophile	65	58,7	62,7	61,7
Lymphocyten	11,3	20,7	22,3	22,7
Eosinophile	1,3	4,7	2	3
Uebergangsformen u. grosse Mononucleäre	22	16	13	12,7

Während der elftägigen Behandlung hat Patient 22 g Aspirin eingenommen. Das Allgemeinbefinden ist gut, die Schmerzen nahezu verschwunden.

Die Verhältnisse der Leukocyten geben zu keinen besonderen Bemerkungen Anlass.

Zusammenfassung.

Es wurden im ganzen vier mit Aspirin behandelte Fälle untersucht. Ein leichtes Ansteigen der Leukocytenwerte ist in Fall 1 zu verzeichnen; in Fall 3 gehen aber die Zahlen für die Leukocyten um 2000 herunter. In den übrigen zwei Fällen sind die Aenderungen in der Gesamtzahl der Leukocyten nicht grösser als die auch beim normalen angetroffenen Schwankungen.

Im Blutbilde ist in 3 Fällen eine Abnahme der Neutrophilen zu bemerken; auffallen muss dies besonders in Fall 3, wo schon vor der Behandlung sehr niedrige Werte für die Neutrophilen angetroffen wurden. Es ist bedauerlich, dass der Fall nicht weiter untersucht werden konnte.

3. Salol.

Fall 1. Frau E. L. Patientin sucht die Poliklinik auf mit Schmerzen in den Fuss- und Handgelenken, an denen sie schon seit längerer Zeit leidet. Die Diagnose wird auf Arthritis chronica gestellt.

Die Behandlung wird mit Salol eingeleitet, 3 g pro die, in drei Dosen à 1 g.

Blutbefunde:

	Vor der Behandlung	Nach 4 Tagen	Nach 11 Tagen
Gesamtzahl der Leukocyten	5600	5500	6000
Neutrophile	59	55,7	55,3
Lymphocyten	23	31	30
Eosinophile	2,7	5	3
Uebergangsformen u. grosse Mononucleäre	14,7	7	10,7

Nach einer elf Tage dauernden Behandlung, während welcher Patientin 33 g Salol eingenommen hat, sind die Gelenkschmerzen verschwunden. Der Allgemeinzustand ist befriedigend.

Eine bemerkenswerte Aenderung im Blutbilde ist nicht festzustellen.

Fall 2. Frau Fr. B., 29 J. Patientin sucht die Poliklinik auf, weil sie seit einigen Tagen beim Urinieren brennende Schmerzen verspürt, auch klagt sie über Harndrang und häufiges Urinieren. Die mikroskopische Untersuchung des Harnes ergibt neben Leukocyten und vereinzelten Epithelien auch kleine Bacillen. Diagnose: Cystitis.

Behandelt wird Patientin mit Salol, 3 g pro die, in refracta dosi à 1 g genommen.

12*



Blutbefunde:

	Vor der Behandlung	Nach 5 Tagen	Nach 10 Tagen
Gesamtzahl der Leukocyten	7520	7620	4070
Neutrophile	48	46	47,7
Lymphocyten	29	44,7	33,7
Eosinophile	4,3	1,3	6
Uebergangsformen u. grosse Mononucleäre	16,3	7	11,3

Patientin hat in zehntägiger Behandlung 30 g Salol erhalten. Die Beschwerden der Patientin haben sich nicht wesentlich gebessert. Urin immer noch trübe.

Auffallend ist das Zurückgehen der Leukocyten in der Gesamtzahl, sowie die Zahl der Eosinophilen. Die Neutrophilen weisen relativ sehr niedrige Werte auf.

4. Salipyrin.

Frl. Bk., 23 J. Patientin ist Trägerin einer chronischen Lungentuberculose. Sie sucht uns auf wegen heftiger Beschwerden im rechten Bein, die sich als typische Ischiasschmerzen darstellen.

Patientin wird mit Salipyrin behandelt, 2 g pro die, in Teildosen à 0,5 g genommen. In der zweiten Hälfte der Behandlung bekommt Patientin 3 g Salipyrin pro die.

Blutbefunde:

	Vor der Behandlung	Nach 3 Tagen	Nach 8 Tagen
Gesamtzahl der Leukocyten	7800	8400	9620
Neutrophile	67	54	63
Lymphocyten	23	26	27
Eosinophile	2	3	1
Uebergangsformen u. grosse Mononucleäre	8	17	9

Am achten Tage der Behandlung, nachdem sie 20 g Salipyrin zu sich genommen, ist Patientin von ihrer Ischias geheilt.

Die Zahl der Leukocyten ist unter der Behandlung um beinahe 2000 angestiegen. Das Blutbild wies keine bemerkenswerten Veränderungen auf.

5. Antipyrin.

Fall 1. Frau W., 40 J. Patientin leidet seit einigen Tagen an Husten infolge einer bestehenden Tracheitis und Bronchitis. Daneben hat sie stechende Schmerzen am Thorax links, die als Intercostalneuralgien aufgefasst werden. Es besteht leichtes Fieber.

Die Behandlung wird mit Antipyrin eingeleitet, 2 g pro die, in vier Dosen à 0,5 g.

Blutbefunde:

	Vor der Behandlung	Nach 4 Tagen	Nach 9 Tagen	Nach 14 Tagen
Gesamtzahl der Leukocyten	13400	9200	9080	8910
Neutrophile	73,3	62	71,7	68
Lymphocyten	21,7	30,3	25,3	26,7
Eosinophile	0,7	1,7	—	0,3
Uebergangsformen u. grosse Mononucleäre	4	6	2,7	4,3



Nach einer vierzehntägigen Behandlung, während welcher Patientin im ganzen 28 g Antipyrin bekommen hat, sind sowohl die Bronchitis wie die Neuralgien verschwunden. Patientin ist fieberfrei.

Die zu Beginn bestehende Leukocytose fällt unter der Behandlung stetig bis auf einen normalen Leukocytenwert ab. Ebenso geht die Zahl der Neutrophilen zurück, während die Lymphocyten procentual zunehmen.

Fall 2. Frau M. C., 40 J. Patientin klagt über anhaltende Schmerzen am Hinterhaupte, die als Occipitalneuralgien diagnosticiert werden.

Die Behandlung besteht in Antipyrin, 2 g pro die, in vier Dosen à 0,5 g.

Blutbefunde:

	Vor der Behandlung	Nach 3 Tagen	Nach 7 Tagen	Nach 10 Tagen
Gesamtzahl der Leukocyten	9600	8700	5300	4600
Neutrophile	51,7	56,3	41,3	50,3
Lymphocyten	23,3	33,3	43	37
Eosinophile	5,7	4,3	9	5,7
Uebergangsformen u. grosse Mononucleäre	19	5	6,7	7

Patientin hat während der zehntägigen Behandlung im ganzen 20 g Antipyrin eingenommen. Eine Besserung ist nicht zu verzeichnen.

Die Gesamtzahl der Leukocyten ging stetig herunter bis auf subnormale Werte. Auffallend ist die grosse Zahl der Lymphocyten, besonders am 7. Tage.

Fall 3. Hans G., 14 J. Patient leidet seit einigen Tagen an einer typischen Intercostalneuralgie rechts.

Die Behandlung wird mit Antipyrin eingeleitet, 1,5 g pro die, in drei Dosen à 0,5 g.

Blutbefunde::

	Vor der Behandlung	Nach 4 Tagen	Nach 8 Tagen
Gesamtzahl der Leukocyten	6820	6800	7000
Neutrophile	39	39,7	63
Lymphocyten	42	40	27
Eosinophile	2	2	2,7
Uebergangsformen u. grosse Mononucleäre	15,7	16,7	6,3

Nach achttägiger Behandlung hat Patient 12 g Antipyrin zu sich genommen, er ist völlig schmerzfrei.

Die Zahl der Leukocyten bleibt während der Behandlung constant. Bemerkenswert sind zu Beginn die niedrigen Werte für die Neutrophilen, bei sehr hohen Zahlen für die Mononucleären und Lymphocyten.

Fall 4. Heinr. M., 45 J. Patient kommt zu uns mit Schmerzen in beiden Kniegelenken; die Beschwerden bestehen schon seit längerer Zeit und werden als subacuter Gelenkrheumatismus gedeutet.

Die Behandlung besteht in Antipyrin, 2 g pro die, in vier Dosen à 0,5 g.



Blutbefunde:

	Vor der Behandlung	Nach 8 Tagen	Nach 12 Tagen
Gesamtzahl der Leukocyten	10000	5600	8900
Neutrophile	65	62,3	62,7
Lymphocyten	23,7	25,7	21,3
Eosinophile	3,3	2,3	2,3
Uebergangsformen u. grosse Mononucleäre	9,3	9,7	13,3

Patient nahm in den zwölf Tagen der Behandlung 24 g Antipyrin ein. Die Beschwerden sind nicht vollständig zurückgegangen.

Die zu Beginn bestehende etwas hohe Leukocytenzahl geht in den ersten acht Tagen bedeutend zurück, um dann wieder in die Höhe zu gehen. Das Blutbild bietet nichts Auffälliges dar.

Fall 5. Johanna D., 19 J. Patientin leidet oft an halbseitigem Kopfschmerz, Hemicranie. Dabei fühlt sie sich matt und kraftlos.

Patientin erhält Antipyrin, 1,5 g pro die, geteilt in drei Dosen à 0,5 g.

Blutbefunde:

	Vor der Behandlung	Nach 4 Tagen	Nach 10 Tagen
Gesamtzahl der Leukocyten	8450	9330	7800
Neutrophile	60,7	59	57,7
Lymphocyten	28,7	23	28
Eosinophile	2,7	5,7	2,7
Uebergangsformen u. grosse Mononucleäre	8	12,7	13,7

Während der zehn Tage dauernden Behandlung hat Patientin 15 g Antipyrin genommen. Die Hemicranie ist nicht wieder aufgetreten. Doch fühlt sich Patientin noch immer müde in Armen und Beinen.

Die Leukocytenzahl ist nach einem leichten Anstiege zurückgegangen. Das Blutbild bietet keine Besonderheiten dar.

Fall 6. Frau H., 32 J. Patientin sucht die Poliklinik auf wegen einer heftigen, seit zwei Tagen bestehenden Ischias.

Die Behandlung besteht in Antipyrin, 2,5 g pro die, genommen in fünf Dosen à 0,5 g.

Blutbefunde:

	Vor der Behandlung	Nach 4 Tagen	Nach 7 Tagen
Gesamtzahl der Leukocyten	9200	8580	7730
Neutrophile	39,3	50	54,7
Lymphocyten	36	30,7	28
Eosinophile	9	5,3	4,7
Uebergangsformen u. grosse Mononucleäre	13,7	13,7	11,4

Nach siebentägiger Behandlung hat Patientin im ganzen 17,5 g Antipyrin zu sich genommen. Die Ischiadicusneuralgien haben noch nicht nachgelassen.

Die Gesamtzahl der Leukocyten geht unter der Behandlung zurück. Die Neutrophilen, welche zu Beginn stark vermindert erscheinen, gehen an Zahl in die Höhe, während die Lymphocyten abnehmen. Sowohl Eosinophile wie Mononucleäre weisen ziemlich hohe Werte auf.

Zusammenfassung.

Es wurden im ganzen sechs mit Antipyrin behandelte Fälle untersucht.

Davon wiesen die Fälle 1 und 4 eine initiale Leukocytose auf, bedingt durch die bestehende Affection, und welche, zusammen mit dem Abklingen der Affection, zurückging auf normale Leukocytenwerte. Es könnte also in diesen Fällen eine Leukopenie erzeugende Wirkung des Antipyrins angenommen werden.

Ein bedeutendes Zurückgehen der Leukocytenwerte findet sich auch in den Fällen 2 und 6, ohne dass freilich eine erhebliche Besserung des Leidens nebenherging, doch sind die zu Beginn bestehenden Leukocytenzahlen hohe, und ein Zurückgehen auf normale Mittelwerte bietet nichts Auffälliges dar, wie es in Fall 6 zu beobachten ist. Merkwürdig ist freilich in Fall 2 das Zurückgehen auf einen um mehr als die Hälfte geringeren leukopenischen Wert. Auch in Fall 5 ist der zum Schluss gefundene Wert etwas geringer als die Initial-Leukocytenzahl.

Von den sechs untersuchten Fällen weisen also fünf ein leichteres oder stärkeres Abnehmen der Leukocytenzahlen auf.

In Fall 3 bleiben die Werte constant.

Die Betrachtung des Blutbildes zeigt uns, dass die Lymphocyten immer dann an Zahl zunehmen, wenn die Neutrophilen zurückgehen, und umgekehrt. Die Neutrophilen weisen nur dann höhere procentuale Werte auf, wenn die Gesamtzahl der Leukocyten eine hohe ist (Fall 1 und 4).

Schlussfolgerung.

Aus dem literarischen Teile dieser Arbeit geht hervor, wie gross die Zahl der Medicamente ist, welche als leukocytoseerregend angegeben werden. In jeder pharmakologischen Gruppe finden sich solche Stoffe, so dass jedenfalls die Erzeugung einer Leukocytose nicht an die Wirkung bestimmter pharmakologischer Gruppen gebunden erscheint.

Im weiteren verhindern es auch die zahlreichen sich widersprechenden Resultate über die Wirkung ein und desselben Stoffes die Leukocytose erzeugenden Factoren näher zu charakterisieren. Wie ich in der Einleitung auseinandergesetzt habe, sind an diesen unbefriedigenden Ergebnissen der Leukocytoseforschung wohl zum grossen Teile technische Schwierigkeiten Schuld, wie ungleiche Anordnungen der Versuche, fehlerhafte Zählungen, wie z. B. Zählen von zu wenig Leukocyten, wodurch die Fehler sehr gross werden können, Zählen in ungleichen Zeitintervallen nach der Injection usw. Wir gehen wohl nicht zu weit, wenn wir die meisten der angegebenen Befunde als zweifelhaft bezeichnen, und eine Nachprüfung der in der Therapie gebräuchlichen, als leukocytoseerregend geltenden Mittel erscheint erforderlich. Dabei sollten bei jeder derartigen Arbeit für die Beurteilung der Genauigkeit Angaben über die Technik gemacht werden, das Färbungsverfahren, unter Umständen auch ein Darstellen des Arnethschen Blutbildes.

Die von mir in dieser Richtung nachgeprüften Medicamente aus der Gruppe der Antipyretica, Natrium salicylicum, Aspirin, Salol, Antipyrin und Salipyrin, werden ebenfalls bis jetzt allgemein als leukocytoseerregend angenommen. In den von mir untersuchten Fällen war aber eine

derartige Wirkung durchaus nicht festzustellen, obwohl die Untersuchung, bei mittelstarker Dosierung des Medicaments, über eine ganze Reihe von Tagen ausgedehnt wurde, und zugleich, während der Dauer des Versuches, in den meisten Fällen eine zweifellose therapeutische Wirkung des betreffenden Medicamentes eingetreten war. In einer Anzahl von Fällen ging eine schon vor der Behandlung bestehende Leukocytose auf normale Leukocytenwerte zurück, zusammen mit dem Abklingen der Affection.

Der Zustand der Krankheit bzw. die fortschreitende Heilung war also hier das Ausschlaggebende für die Höhe der Leukocytenwerte, und eine directe Beeinflussung desselben durch die Medication darf keinesfalls angenommen werden.

Die in den übrigen Fällen constatierten Aenderungen der Leukocytenzahl gehen nicht über die beim normalen beobachteten Schwankungen hinaus.

Es sind unter der Leitung von Privatdocenten Fritz Seiler im letzten Jahre an der Universitäts-Poliklinik Bern von Frl. Löwenstein[1]) Untersuchungen über die Schwankungen der Leukocytenwerte am normalen Menschen vorgenommen worden, die in extenso veröffentlicht werden.

Fräulein Löwenstein teilte mir mit, das bei Gesunden Schwankungen der Gesamtleukocytenzahl an verschiedenen Tagen bis zu 30 pCt. der Gesamtzahl, und zwar in zunehmendem als abnehmendem Sinne beobachtet werden können, so dass wir nicht das Recht haben, die in unseren Fällen beobachteten Schwankungen der Leukocytenwerte während der Medication als durch dieselbe hervorgerufen anzusehen.

Wir resumieren daher kurz, dass durch die in der Therapie gebräuchlichen Dosen antipyretischer Mittel, wie Natrium salisylicum, Aspirin, Salol, Antipyrin und Salipyrin eine wesentliche Beeinflussung der absoluten Leukocytenzahl nicht stattfindet.

Ebensowenig konnte durch die erwähnten Mittel eine gesetzmässige Veränderung des Arnethschen neutrophilen Blutbildes hervorgerufen werden.

Ganz abgesehen von den negativen Resultaten unserer Untersuchungen möchten wir zum Schluss noch einmal darauf hinweisen, dass es überhaupt noch gar nicht sichergestellt ist, inwiefern die Zahl der Leukocyten im Kampfe des Organismus gegen Infectionen und einverleibte Gifte eine Rolle spielt. Die mannigfaltigen Theorien über die Wirkungsweise der Leukocyten lassen uns keine feste Ansicht darüber gewinnen, und so können denn Meyer und Gottlieb in der letzten Auflage ihres pharmakologischen Lehrbuches sagen, dass die künstliche Erzeugung einer Leukocytose als therapeutische Massnahme noch jeder theoretischen Grundlage entbehre.

Weitere Untersuchungen in dieser Richtung hätten sich daher neben der Berücksichtigung der Zahlenverhältnisse der Leukocyten, in höherem Masse als dies bisher geschehen ist, mit der Untersuchung der Wirkung auf die functionelle Tüchtigkeit der Leukocyten zu befassen.

1) M. Löwenstein, Untersuchungen über die Beeinflussung der Leukocytenzahlen usw. Diese Zeitschr. Bd. 17. S. 47.

Bern, 20. November 1913.



Literatur.

1. Achard, Benard et Gagneux, Réaction spécifique des leucocytes aux extraits d'organes. Compt. rend. de la soc. de biol. T. 68.
2. Achard et Loeper, Les globules blancs dans quelques intoxications. Ibidem. 1901. p. 217.
3. Achard et Weil, Le sang et les organes hématopoiétiques du lapin après l'injection intraveineuse de collargol. Ibidem. T. 62. p. 93.
4. Ames and Huntley, The nature of the leucocytosis produced by nucleinic acid. Journ. of the Amer. medic. assoc. Chicago 1897. Vol. 24. p. 472.
5. Arneth, Experimentelle Untersuchungen zum Verhalten der weissen Blutkörperchen bei Infections- und Intoxicationsversuchen, sowie nach Einverleibung von Eiweisskörpern und Heilseris. Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 51. S. 1993.
6. Aschenheim, Ueber Schwankungen der Leukocytenzahl nach Traumen und Injectionen. Zeitschr. f. Biol. Bd. 51. S. 385.
7. Azzurini siehe Massart. Arch. di Fisiolog. 1903. p. 241.
8. Baldoni, Affinità elettivà del mercurio per i leucociti. Arch. di farmacologia sperimentale e scienze affine. 1905. IV. p. 93.
9. Barantschik. Ruski wratsch. 1912. Nr. 45.
10. Bard, Mécanisme et signification de la leucocytose digitalique. Compt. rend. de la soc. de biol. 1905. p. 636.
11. Barjou, Sur la lymphocytose. Bull. soc. méd. d. hôpitaux de Lyon. Paris 1903. p. 309.
12. Barbaro, Autoserotherapie und Leukocyten. Gazetta d. ospedali. No. 96.
13. Batelli et Mioni, Leucopénie et Leucocytose par injection de sang hétérogène chez le chien. Compt. rend. de la soc. de biol. 1904. p. 760.
14. Baumann, The effect of haemorrhage upon the composition of the normal blood, compared to its effect during the administration of iron and arsenic. Journ. of physiol. Vol. 29. p. 18.
15. Baur et Tauffier, Réactions sanguines au cours des intoxications expérimentales par les extraits de distomes. Journ. des Praticiens. 21. Févr. 1914.
16. Bertelli, Falta und Schweeger, Ueber die Wechselwirkungen von Drüsen mit innerer Secretion. Zeitschr. f. klin. Med. 1910. S. 23.
17. Cl. Bernhard, Leçons etc. 1857. p. 413.
18. Besredka, Annales de l'institut Pasteur. 1898.
19. Berthelot et Bertrand, Action de l'allantoine sur la leucocytose. Compt. rend. de la soc. de biol. 1912. T. 2. p. 26.
20. Hamilton Blach, Tuberkulin und Leukocyten. Brit. med. Journ. 18. Jan. 1913.
21. Bloch, Action de l'arsenic sur le sang. Thèse de Paris. 1907/08.
22. Blum und Bärwald, Ueber Loretin und Loretinsalze. Münchener med. Wochenschrift. 1894. Nr. 41. S. 36.
23. Bienenfeld, Das Verhalten der Leukocyten bei der Serumkrankheit. Jahrb. f. Kinderheilk. 1907. Bd. 15. S. 178.
24. Binz, Ueber die Wirkungen des Chinins auf die Leukocyten. Arch. int. de Pharmacodynamie. 1898. T. 4.
25. Derselbe, Ueber einige Wirkungen ätherischer Oele. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 5. S. 122.
26. Bohland, Ueber die Einwirkung der Hidrotica und Anhidrotica auf den Leukocytengehalt des Blutes. Centralbl. f. innere Med. Bd. 20. S. 361.
24. H. Boruttau, Ueber Versuche mit Phagocyten. Ein Beitrag zur Nucleinsäurewirkung. Therap. Monatshefte. 1909. Bd. 23.
28. Buchner, Die chemische Reizbarkeit der Leukocyten. Berliner klin. Wochenschr. 1890. Nr. 47.



29. Buchner, Münchener med. Wochenschr. 1894. S. 717.
30. Busse, Ueber die Beeinflussung des hämolytischen Complementes durch Injection leukooytoseerregender Mittel. Centralbl. f. Bakteriol. 1908. Bd. 57.
31. Calmette, Le venin des serpents, physiologie de l'envenimation. Soc. d'étit. scientif. Paris 1896.
32. Camus et Pagniez, Relation entre les variations de la pression artérielle et la teneur du sang en leukocytes. Compt. rend. de la soc. de biol. T. 64. p. 120.
33. Caro, Ueber Leukocytose und Blutalkalescenz. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 30. S. 339.
34. Carrien, Sur la leucocytose et vésicatoire. Congrès de Toulouse 1902.
35. Carrien et Lagriffoul, Vésicatoire et Leucocytose. Compt. rend. de la soc. de biol. 1906. p. 613.
36. A. Claisse, Influence des bains chlorurés sodiques sur la leucocytose à l'état normal. Ibidem. 1902. p. 613.
37. Clerc et Loeper, Formule hémoleucocytaire de l'intoxication par le sérum d'anguille. Ibidem. 1902. p. 1062.
38. Du Castel, Thyreoïde et formule leucocytaire. Ibidem. T. 65. p. 443.
39. Dean, Observations on the leucocytosis produced by the toxin of the diphtheria bacillus, with especial reference to the changes which follow the injections of antitoxin. Journ. of Pathology and Bacteriol. 1908. Vol. 12. p. 154.
40. J. Deronaux, Modifications du sang sous l'influence de l'éther. Arch. de méd. expér. T. 19. No. 4. p. 478.
41. Doyon et Billet, Modification du nombre des leucocytes dans le sang atropiné. Compt. rend. de la soc. de biol. 1905. p. 443.
42. Dopter et Gourand, Leucocytose dans l'urémie expérimentale. Ibidem. 1903. p. 58.
43. R. Dunger, Das Verhalten der Leukocyten bei intravenösen Collargolinjectionen, und seine klinische Bedeutung. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1907. Bd. 91. S. 428.
44. Ekgren, Ueber das Verhalten der Leukocyten unter dem Einflusse der Massage. Deutsche med. Wochenschr. 1903. Nr. 18. S. 517.
45. Ellermann und Erlandsen, Beiträge zum Studium der physiologischen Schwankungen der Leukocytenzahl. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 54.
46. Etienne, Remy et Boulangier, Action de la tuberculine sur les mononucléaires chez les tuberculeux âgés. Compt. rend. de la soc. de biol. 1909. T. 1. p. 673.
47. Faust, Ueber chronische Oelsäurevergiftung. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1908. Festband. S. 171.
48. Froin, Le mécanisme régulateur de leucocytoses intra et extravasculaires. Compt. rend. de la soc. de biol. T. 63. p. 311.
49. W. Frey, Der Einfluss des vegetativen Nervensystems auf das Blutbild. Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. Bd. 2. S. 38.
50. Frugoni, La glande carotidienne de Luschka, posside-t-elle une sécrétion interne propre. La semaine méd. 9. Oct. 1912.
51. Gaglio, Action du mercure sur les leucocytes. Arch. Ital. de Biol. T. 28. p. 444.
52. Gaisböck, Zur Thermakodynamik und therapeutischen Verwendung des Adrenalins. Therap. Monatshefte. 1912. S. 573.
53. Gautier, Toxicité intraveineuse d'un Terpène ozoné (Tallianine). Compt. rend. de la soc. de biol. 1907. T. 1. p. 88.
54. Gazza, Leucocitosi digitalica. Riforma medica. Roma 1901. Vol. 18. p. 182.
55. W. Gemünd, Hyperleukocytose durch Guajacetin. Münchener med. Wochenschr. 1898. Bd. 45.



56. Gilbert et Herrscher, Sur la leucocytose dans la cholémie expérimentale. Compt. rend. de la soc. de biol. 1902. p. 615.
57. Goldscheider und Jakob, Ueber die Variationen der Leukocytose. Zeitschr. f. klin. Med. 1894. Bd. 25.
58. Hahn, Ueber die Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit durch Erzeugung von Hyperleukocytose. Arch. f. Hygiene. 1897. Bd. 28. S. 312.
59. Hardy and Lim Boom King, On the changes in the mumber and character of the wandering cells of the frog induced by the presence of the curare. Journ. of Physiol. Vol. 15. p. 361.
60. Hardy and Wesbrook, Ibidem. 1895. Vol. 18. p. 490.
61. Harvey, Experimental Lymphocytosis. Ibidem. 1906. Vol. 35.
62. Hasselbach und Heyerdahl, Ueber einige physiologische Ursachen zu Schwankungen der Menge weisser Blutkörperchen. Skand. Archiv f. Physiol. Bd. 20. S. 289.
63. Héricourt et Richet, De quelques expériences relatives à la proportionalité des leucocytes. Compt. rend. de la soc. de biol. 1893. p. 187.
64. Dieselben, Modifications dans le nombre des leucocytes du sang après injections de diverses substances. Ibidem. 1893. p. 187.
65. Ch. Herzig, Leukocytose unter Einwirkung der Bestandteile der Folia Digitalis. Arch. f. exper. Path. u. Ther. 1905. Bd. 53. H. 1 u. 2.
66. Hirth, Ueber das numerische Verhältnis zwischen den weissen und roten Blutzellen. Joh. Müllers Arch. 1856. S. 174.
67. J. Hofbauer, Zur Verwertung einer künstlichen Leukocytose bei der Behandlung septischer Puerperalprocesse. Centralbl. f. Gyn. 1896. Nr. 17.
68. A. Hoffmann, Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung des Collargols auf Leukocyten und Opsonine. Berliner klin. Wochenschr. 1909. Bd. 46.
69. Holtzmann, Contribution à l'étude de la leucocytose. Arch. des sciences biologiques. St. Petersburg 1893. T. 2. p. 633.
70. Horbaczewski, Sitzungsberichte der Kaiserl. Akademie der Wissenschaften. Wien 1891. Bd. C. Abt. 3.
71. Inagaki, Die Veränderung des Blutes nach Blutverlust und bei der Neubildung des verlorenen Blutes. Zeitschr. f. Biol. Bd. 49. S. 77.
72. Isaak und Möckel, Einwirkung des Saponins auf die hämatopoëtischen Organe. Zeitschr. f. klin. Med. 1911. S. 231.
73. Isaeff, Zeitschr. f. Hyg. 1894. Bd. 16.
74. Jacob, Ueber artificielle Hyperleukocytose. Arch. f. die ges. Physiol. 1893. S. 567.
75. Derselbe, Ueber die Beziehungen zwischen Blutalkalescenz und Leukocyten. Fortschr. d. Med. 1896. Bd. 14.
76. Derselbe, Ueber den Einfluss arteficiell erzeugter Leukocytoseveränderungen auf künstlich hervorgerufene Infectionskrankheiten. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 30.
77. Jakimoff, Der Einfluss des Atoxyls auf die weissen Blutkörperchen. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 21. S. 29.
78. Jarotzky, Zur Biologie und Klinik der Blutcirculationsorgane. Protokolle der Dorpatschen Naturforscherges. Dorpat. 20. Lief.
79. Kanthak, Acute leucocytosis produced by bacterial products. Brit. med. Journ. 1892. S. 1901.
80. Keuthe, Ueber die functionelle Bedeutung der Leukocytose. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 15. S. 588.
81. Kier, Ueber experimentelle Leukocytose. Nord. med. ark. 1906. Afdeln. 2.
82. Külman, Ueber das Verhalten des Stoffwechsels und der weissen Blutelemente bei Blutdissolutionen. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1894. Bd. 58. S. 339.

83. L. Kluger, Zur Casuistik der therapeutischen Anwendung von intravenösen Electrargolinjectionen mit Berücksichtigung des Verhaltens der Leukocyten. Therap. Monatshefte. 1909. Bd. 22.
84. Labbé et Lortat-Jacob, Action des préparations jodées sur le sang. Compt. rend. de la soc. de biol. 1903. p. 423.
85. Langlois et Desbouis, L'action des vapeurs de Benzol sur le sang. Hyg. gén. et appl. Paris 1907. T. 2. p. 149.
86. Landerer, Weitere Mitteilungen über die Behandlung der Tuberculose mit Zimmtsäure. Deutsche med. Wochenschr. 1893. S. 204.
87. Lassablière et Richet, La Leucocytose produite par l'injection intrapéritonéale d'Albumine ou de Peptone est indépendante de la dose. Compt. rend. de la soc. de biol. 1912. T. 1. p. 722.
88. Dieselben, Leucocytose prolongée après intoxication. Ibidem. T. 68. p. 782.
89. Le Fèvre, De l'action de l'argent colloidal sur la phagocytose. Zeitschr. f. Immun.-Forsch. u. exper. Ther. Bd. 19. S. 98.
90. Lengemann, Ueber die Entstehung der Leukocytose. Deutsche med. Wochenschrift. 1899. Nr. 52.
91. Legmann, Ueber Beeinflussung der Pilocarpinleukocytose durch Röntgenstrahlen. Verhandl. d. Congr. f. inn. Med. 1905. S. 143.
92. Lépine et Popoff, Compt. rend. de la soc. de biol. T. 63.
93. Lisin, De l'influence des sels de mercure sur la leucocytose et sur la formule leucocytaire. Arch. internat. de Pharmacodyn. T. 18. p. 237.
94. Limbeck, Klinisches und Experimentelles über entzündliche Leukocytose. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 189.
95. Litten, Ueber perniciöse Anämie. Penzold-Stintzings Handb. der spec. Ther.
96. Löper, La formule leucocytaire des infections et intoxications expérim. et humaines. Arch. de Parasitologie. Paris 1902. p. 520.
97. Loeper et Esmonet, La resorption digestive des ferments peptiques et pancréatiques et son action sur le sang. Compt. rend. de la soc. de biol. T. 64. p. 939.
98. Löwit, Ueber Leukocytose und Lymphbildung. Centralbl. f. inn. Med. 13. Jahrg. 1892.
99. Derselbe, Studien zur Physiologie des Blutes und der Lymphe. Jena 1892. S. 78.
100. Löwy und Richter, Ueber den Einfluss von Fieber und Leukocytose auf den Verlauf von Infectionskrankheiten. Deutsche med. Wochenschr. 1895. S. 240.
101. Dieselben, Ueber Aenderung der Blutakalescenz bei Aenderung im Verhalten der Leukocyten. Ebenda. 1895. Nr. 21. S. 33.
102. Lombard, Contribution à la physiologie des Leucocytes. Compt. rend. de la soc. de biol. 1901. p. 363.
103. Lüdke, Ueber die experimentelle Erzeugung leukämieähnlicher Blutbilder. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 100. S. 522.
104. Marbé, Le nombre des leucocytes et la formule leucocytaire chez les animaux hyperthyreoidés et chez les éthyreoidés. Compt. rend. de la soc. de biol. T. 67. p. 44.
105. Maurel, Hyperleucocytose quinique. Ibidem. 1903. p. 367.
106. Derselbe, Agents leucocyticides et hyperleucocytose. Ibidem. 1903. p. 578.
107. Derselbe, L'action du bichlorure de mercure sur le sang et sur les éléments figurés du sang. Bull. gén. de Thérap. 62. année. 10. Livr.
108. H. Meyer, Ueber den Einfluss einiger flüchtigen Stoffe auf die Zahl der farblosen Zellen im Kreislauf. Inaug.-Diss. Bonn 1874.
109. Miyake, Experimentelle Studien zur Steigerung der Widerstandsfähigkeit der Gewebe gegen Infection. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Chir. u. Med. 1904. Bd. 13. S. 712.



110. Morse, Boston City Hospit. and Surgical reports. 1895.
111. Moschowitz, Eosinophilia and Anaphylaxis. NewYork med. Journ. 7. Jan. 1911.
112. Müller, Ueber das Verhalten der Leukocytose nach Bakterieninfectionen. Inaug.-Diss. Berlin 1894.
113. Muir, Nature and significance of Leucocytosis. Brit. med. Journ. 2. Sept. 1898.
114. Nägeli-Akerblom, Zur Behandlung der Pneumonia crouposa mit Digitalis. Centralbl. f. inn. Med. 1895. Nr. 32.
115. Nicolas et Baucel, Leucocytose au cours de la vaccination antirabique. Journ. de physiol. et de pathol. générale. 1905. T. 7. p. 1059.
116. Nicolas, Courmont et Prat, La leucocytose totale et polynucléose dans l'immunisation expérimentale par la toxine diphthérique. Compt. rend. de la soc. de biol. 1900. p. 951.
117. Opie, Reaction of eosinophile cells to bacterial infections. Amer. Journ. of the med. scienc. 1904. Vol. 127. p. 217.
118. Pankow, Steigerung der Widerstandskraft des Organismus durch künstliche Leukocytose. Hegars Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 9. H. 3.
119. Pappenheim, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1912. Bd. 8.
120. Pichler, Ueber den Einfluss des Pilocarpins, Nucleins und Antipyrins auf die Zahl der Leukocyten bei Pneumonie. Zeitschr. f. Heilk. 1896. Bd. 18. S. 43.
121. Pisarski, Ueber den Einfluss der Phosphorvergiftung auf die morphologischen Elemente des Blutes bei Menschen und bei Tieren. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 93. S. 287.
122. Pöhl, Einwirkung des Spermins auf den Stoffumsatz. Zeitschr. für klin. Med. Bd. 26. S. 135.
123. J. Pohl, Ueber den Einfluss von Arzneistoffen auf die Zahl der kreisenden weissen Blutkörperchen. Arch. f. exper. Path. 1889. S. 51.
124. Prat, Etude sur la leucocytose totale et polynucléaire dans l'immunisation expérimentale par la toxine diphthérique. Lyon 1901.
125. De Renzi und Boeri, I purganti nella produzione della leucocitosi. Lavori d. congr. di med. intern. 1898. Roma 1899. p. 110.
126. Ribadeau, L'anémie infantile pseudoleucémique. Compt. rend. de la soc. de biol. 1904. T. 2. p. 277.
127. Ribadeau et Dumas, Action sur le sang et les organes hématopoiétiques des diverses préparations d'argent colloidal et de sels d'argent. Ibidem. T. 65. p. 194.
128. M. Richter, Ueber die Wirkung des Thiosinamin auf das Blut. Wiener med. Wochenschr. 1893. Bd. 43.
129. Richter, Ueber Harnsäureausscheidung und Leukocytose. Zeitschr. f. klin. Med. 1895. S. 283.
130. Richter und Spiro, Ueber die Wirkung intravenöser Zimmtsäure-Injectionen auf das Blut. Ein Beitrag zur Frage der Leukocytose. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1894. Bd. 34. S. 289.
131. Rieder, Beiträge zur Kenntnis der Leukocytose. Leipzig 1892.
132. Römer, Darstellung und Wirkung proteinhaltiger Bakterienextracte. Berliner klin. Wochenschr. 1891. Nr. 51.
133. Derselbe, Die chemische Reizbarkeit tierischer Zellen. Arch. f. path. Anat. Bd. 128.
134. E. Roncaglio, La leucocitosi d'Ergotina. Arch. ital. di clin. med. 1895. Vol. 34.
135. Rous, An inquiry into some mechanical factors in the production of lymphocytosis. Reports from the Rockfeller inst. No. 37.
136. H. Rubinstein, Ueber die Veränderungen des Knochenmarkes bei Leukocytose. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 42. H. 3 u. 4.
137. Roietzki, Arch. des sciences biol. de St. Pétersbourg. T. 5. F. 1.



138. Sacconaghi, Leucocitosi e organi leucopoietici. Morgagni. 1905. No. 3—5.
139. H. Sahli, Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden. 5. Aufl. S. 911.
140. Sanguirico e Bargellini, Contributo allo studio della leucocitosi provocata con sostanze medicamentose. Atti d. r. accad. di fisiocritici in Siena. 1894. T. 4. p. 241.
141. Santesson, Arch. f. Hyg. 1897. Bd. 21. S. 336.
142. Schlecht, Ueber die Einwirkung von Seruminjectionen auf die eosinophilen und Mastzellen des menschlichen und tierischen Blutes. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1910. Bd. 98. S. 308.
143. Schlesinger, Ueber Leukocytose bei experimentellen Infectionen. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 35. S. 249.
144. Schreiber und Zandy, Zur Wirkung der Salicylpräparate, insbesondere auf die Harnsäure und die Leukocyten. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1899. S. 242.
145. G. Schwär, Ueber die Einwirkung therapeutischer Arsendosen auf die Leukocyten beim Menschen. Arch. f. Dermat. u. Syphil. 1908. Bd. 90. S. 77.
146. Schwenker u. Schlecht, Ueber den Einfluss sympathico- und autonomotroper Substanzen auf die eosinophilen Zellen. Zeitschr. f. klin. Med. 1912. Bd. 76.
147. Schulz, Experimentelle Untersuchungen über das Vorkommen und die diagnostische Bedeutung der Leukocytose. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1893. Bd. 51. S. 234.
148. Scorczewski und Wasserberg, Besteht ein Zusammenhang zwischen der Reizung des Nervus vagus und des Nervus sympathicus einerseits und der unter der Wirkung specifischer Säfte veränderten Zusammensetzung andererseits? Diese Zeitschr. 1912. Bd. 10. S. 330.
149. Semjakine, Contribution á l'étude de la distribution inégale des globules blancs au sein des veineaux sanguins. Arch. de sciences biol. de St. Pétersbourg. 1895. T. 4. p. 2.
150. Simon et Spillmann, Altération du sang dans l'intoxication par le Chlorate de potasse. Compt. rend. de la soc. de biol. 1906. T. 2. p. 241.
151. Schlecht, Ueber experimentelle Eosinophilie und parenterale Zufuhr artfremden Eiweisses. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1912. Bd. 67. S. 137.
152. Selling, Benzol als Leukotoxin. Studies from the Rockfeller Institute for medical research. Vol. 15. No. 39.
153. Silvermann, Univers. of Pensylvania Bullet. 1904. Vol. 17. p. 22.
154. Simon et Spillmann, Recherches sur l'action des injections d'extrait de rates Compt. rend. de la soc. de biol. 1906. T. 1. p. 833.
155. Stäubli, Die klinische Bedeutung der Eosinophilie. Ergebn. der inn. Med. u. Kinderheilk. 1910. Bd. 6. S. 192.
156. Stassano, Contribution à la connaissance de l'action de la lécithine sur les éléments figurés du sang. Compt. rend. de l'Académie des sciences. T. 134. p. 318.
157. Stassano et Billon, Sur la leucocytose produite dans le péritoine par les injections de lécithine. Ibidem. 1902. p. 169.
158. Stern, Ueber die Einwirkung einiger in der Luestherapie gebrauchten Mittel auf die Leukocytose. Dermat. Zeitschr. 1910. Bd. 17.
159. Tallqvist, Zur Pathogenese der perniciösen Anämie, mit besonderer Berücksichtigung der Botriocephalus-Anämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 61. S. 516.
160. Tarozzi, Ricerche sopra alcune forme di leucocitosi sperimentale. Atti della r. accad. di fisioscrit. in Siena. 1894. p. 339.
161. Timofeew, S., Lymphtreibende Wirkung des Alkohols und mechanische Leukocytose. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 59. S. 444.
162. Tirelli, Altérations du sang par le froid. Arch. ital. de Biol. T. 37. p. 429.



163. Tschistowitsch, Ueber die morphologischen Veränderungen des Blutes bei der Injection von Kochscher Flüssigkeit. Berliner klin. Wochenschr. 1891.
164. Derselbe, Bothins Zeitschr. 1894. Nr. 33.
165. Uskoff, Das Blut als Gewebe. Petersburg 1890.
166. Waldstein, Beobachtungen an Leukocyten sowie über einige therapeutische Versuche mit Pilocarpin. Berliner klin. Wochenschr. 1895. S. 368.
167. Welsch, Modifications du sang dans l'intoxication phosphorée. Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie. 1905. T. 19. p. 197.
168. Werner und Lichtenberg, Ueber die Wirkung von Cholininjectionen auf die Leukocytenzahl des Kaninchenblutes. Deutsche med. Wochenschr. 1906. S. 22.
169. Wernstedt, Zur Kenntnis der physiologischen Erkrankungen des Leukocytengehaltes im Blute der Brustkinder. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 9.
170. Wilentschik, Ueber die Auswanderung farbloser Blutkörperchen unter dem Einfluss pharmakologischer Agentien. Inaug.-Diss. Dorpat 1895.
171. Wilkinson, Report on the action of drugs on the leucocytes of the blood. Brit. med. Journ. 1896.
172. Willebrand, Ueber Blutveränderung durch Muskelarbeit. Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 14. S. 156.
173. Winternitz, Versuche über den Zusammenhang örtlicher Reizwirkung mit Leukocytose. Arch. f. exp. Path. Bd. 36. S. 210.



XV.

Aus der II. medicinischen Klinik der Königlichen Charité, Berlin
(Director: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. F. Kraus).

Beeinflussung des Blutdruckes durch hypertonische Lösungen.

Von

Karl Retzlaff,
klinischem Assistenten.

(Hierzu Tafeln V—VII).

Seit langen Jahren ist es in der Literatur bekannt, dass bei starken Blutverlusten die Infusion von Kochsalzlösung geradezu eine lebensrettende Wirkung ausübt. Kronecker gelang es bei Hunden, denen drei Viertel ihres Blutes abgenommen waren, durch Infusion einer 0,6 proc. Kochsalzlösung das Leben zu erhalten. Auch bei Menschen sind derartige Erfahrungen gesammelt. Man führte die belebende Wirkung dieser Infusionen auf den Flüssigkeitsersatz und die Steigerung des Gefässtonus zurück (Goltz, Worm-Müller u. a.). Es wurden daher Versuche gemacht, die Salzlösung zum Ersatz der verlorenen Blutmenge durch Lösungen zu ersetzen, die nicht dissociiert waren und gleichzeitig als Nährlösungen dienen konnten. Indessen zeigte sich auch hier eine Kochsalz-Zuckerlösung (Gaule, Landerer, Kuhn) in der Wirkung einer einfachen Glukoselösung weit überlegen. Besonderer Wert wurde auf die Isotonie der zu infundierenden Lösungen gelegt.

Nun ist aus physiologischen Experimenten bekannt, dass, wenn man einem bis fast zum Herzstillstand entbluteten Tiere physiologische Kochsalzlösung infundiert, der Blutdruck schon zu einer Zeit zu steigen beginnt, wenn erst eine kleine Menge (etwa 2 ccm) in die Vene gelangt ist. Es kann bei diesen Beobachtungen nicht die Ersetzung der verloren gegangenen Blutflüssigkeit das Massgebliche bei der Wiederherstellung des Blutdruckes sein, sondern es drängt sich die Ueberzeugung auf, dass das Kochsalz dabei eine wichtige Rolle spielen muss. Es kam mir nun in meinen Versuchen darauf an, einerseits den Einfluss des Kochsalzes auf den Blutdruck von Tieren zu prüfen, andererseits aber auch andere Natriumsalze und solche des Kaliums, Calciums usw. in ihrer Blutdruckwirkung zu untersuchen. Damit ich aber nur kleine Flüssigkeitsquanten zu injicieren brauchte, wählte ich stark hypertonische Lösungen der Salze.

Die Einwirkung grösserer Mengen von Kochsalz auf den tierischen und menschlichen Organismus wurde schon öfters zum Gegenstand von Untersuchungen gemacht. Schon Guttmann stellte 1865 fest, dass Natriumsalze, selbst in grossen Mengen, keine Wirkung auf das Herz ent-

falten. H. Meyer, der die toxische Wirkung der Natriumsalze niederer Fettsäuren prüfte, fand, dass man Hunden und Kaninchen bis zu 2 g pro Kilo Körpergewicht in 10 proc. Lösungen injicieren könne, ohne Nebenwirkungen befürchten zu müssen. Heinz fand, dass Kochsalz in mässigen Dosen den Blutdruck unbeeinflusst liess, und nur die Secretionen anregte. Magnus, Brasol, Klikowicz, Moritz und Hamburger untersuchten die Salzinjectionen vom Standpunkt der Osmose und die Verteilung des Salzes auf Blut und Gewebe. Münzer prüfte zwecks Feststellung von Vergiftungserscheinungen eine Anzahl Natriumsalze in 5- bis 10 proc. Lösungen. Dabei stieg der Blutdruck der Versuchstiere während der Krämpfe an, blieb einige Zeit auf beträchtlicher Höhe und sank dann stark ab bis zu tödlicher Senkung. Münzer untersuchte den Einfluss hypertonischer Injectionen auf das Nervensystem und die Osmose. Von den Velden constatierte die Zunahme der Gerinnungsfähigkeit des Blutes nach hypertonischen Kochsalzinjectionen und die Steigerung der Diurese, Wilenko die der Magensaftsecretion und die Herabsetzung der Adrenalinglykosurie. Gärtner und Beck erzielten durch Injection grosser Mengen Kochsalzes Resorption von Flüssigkeitsmengen aus Darm und Körperhöhlen. Cohnheim und Lichtheim prüften den Blutdruck nach Kochsalzinfusionen und erhielten in einigen Fällen Blutdrucksteigerungen u. a. m. In letzter Zeit hat Selig vergleichende Untersuchungen über die blutdrucksteigernde Wirkung der Ringer- und einer 10 proc. Kochsalzlösung angestellt und gefunden, dass die erstere in dieser Hinsicht nicht überlegen ist. Die Ringerlösung als solche bewirkt in seinen Versuchen keine Steigerung des Blutdruckes, sondern erst, wenn durch die stärkere Flüssigkeitsanfüllung der Gefässe der Druck steigt. In seinen Kochsalzversuchen kommt er zu dem Ergebnis, dass schon geringe Kochsalzmengen den Blutdruck wesentlich erhöhen, dass man also bei gesunkenem Blutdruck mit 20—100 ccm isotonischer Kochsalzlösung (0,9 pCt.) sein Auslangen findet.

Der Einfluss des Calciums auf Herz und Blutdruck ist des öfteren geprüft worden. Schon Ringer hat auf die günstige Wirkung des Calciums auf das Herz hingewiesen, und Loeb hat die Bedeutung des Na : Ca-Concentrationscoefficienten betont. Howell hält die Ca-Ionen des Blutes für die chemischen Erreger der automatischen Herztätigkeit. Auch Göthlin, Langendorff und Hueck, Gross, Popielski u. a. haben den Einfluss des Calciums auf das Herz geprüft. Mickwitz, Rutkewitsch, Rothberger und Winterberg konnten beobachten, dass kleine Mengen von Calciumsalzen eine Steigerung, grössere ein Sinken des Blutdruckes bewirkten.

Magnesiumionen bewirken nach den in der Literatur vorliegenden Erfahrungen centrale Narkose und töten schliesslich durch Respirationslähmung, beeinflussen aber das Herz kaum. Rothberger und Winterberg haben bis zu 15 ccm einer 10 proc. Lösung von $MgCl_2$ injiciert, ohne einen wesentlichen Einfluss auf das Herz constatieren zu können.

Dass das Säugetierherz für Kaliumionen sehr empfindlich ist, wissen wir seit den Untersuchungen Bernard und Graudeau's. Loeb hat nachgewiesen, dass Kalium die rhythmischen Herzbewegungen hemmt, und





andere Autoren, z. B. Tetens, haben den herzlähmenden Einfluss der Kalisalze festgestellt, wenn deren Concentration einen gewissen Procentgehalt im Blute überschreitet.

Bei meinen Versuchen ging ich nun so vor, dass ich den Versuchstieren durch Aderlass aus der einen Carotis eine verschieden grosse Quantität Blut entnahm. Der Blutdruck, der von der anderen Carotis mit Gadschem Schreiber registriert wurde, sank dabei stark ab, in einzelnen Versuchen so tief, dass pulsatorische Zacken nicht mehr sichtbar waren. Hierauf injicierte ich nun das entsprechende Salz in 5- bis 10 proc. Lösung, also stark hypertonisch, und zwar in einer Menge von 3 ccm, die also nicht als Flüssigkeitsersatz der abgenommenen Blutmenge gelten kann.

Was nun meine Resultate mit Natriumsalzlösungen betrifft, so möchte ich zuerst hier einen Versuch (Fig. 1) demonstrieren, in dem ich bei einem durch Aderlass von 40 ccm Blut gesenkten Blutdruck — bei Schluss des blutenden Gefässes tritt immer eine vorübergehende Blutdrucksteigerung auf — 3 ccm einer physiologischen NaCl-Lösung injicierte. Sie sehen, dass darnach keine wesentliche Veränderung der Blutdruckhöhe auftritt. Hierauf habe ich demselben Tiere 3 ccm einer 4 proc. Natriumkarbonatlösung injiciert, und man sieht nun nach der Injection ein deutliches Ansteigen des Blutdruckes.

Ich demonstriere nun einen anderen Versuch (Fig. 2), in dem nach ebenso grossem Aderlass zuerst 3 ccm destillierten Wassers injiciert wurden. Es tritt darnach eine kleine Blutdrucksenkung auf. Injiciere ich jetzt 3 ccm einer 10 proc. NaCl-Lösung, so steigt der Blutdruck auf die vor der Entblutung innegehabte Höhe. Eine ähnliche, nur nicht so starke Wirkung habe ich in meinen Versuchen nach Injection von 4 proc. NaCl-Lösung gesehen.

Hier zeige ich noch einen Versuch (Fig. 3), in dem nach 3 ccm 4 proc. Natriumkarbonatlösung ebenfalls eine prompte Steigerung des gesunkenen Blutdruckes erfolgt. Von anderen Natriumverbindungen habe ich das Natriumacetat und das Natriumcitrat in 5 proc. Lösung geprüft; beide bewirken unter den gegebenen Versuchsbedingungen eine Blutdrucksteigerung, jedoch ist dieselbe nicht so hoch und prompt wie bei den vorhin gezeigten Salzen, wohl entsprechend dem geringeren Na-Gehalt. Vom Natriumcitrat, das ich in 4 proc. Lösung injiciert habe, einem Tier 10 ccm einer derartigen Lösung, habe ich nicht den tödlichen Effect gesehen, den Leersum bei seinen Versuchen mit isotonischer Lösung erzielt hat.

Ferner habe ich unter denselben Verhältnissen das Natrium jodatum in 5 proc. Lösung injiciert. In Fig. 4 (Versuch 23) wird einem Kaninchen nach Aderlass von 30 ccm Blut 3 ccm dieser Lösung injiciert. Es kommt darnach zu einer vorübergehenden steilen Steigung des Blutdruckes, dem ein allmählicher Anstieg folgt. Ebenso ist das Verhalten bei weiteren Injectionen, bis nach der dritten Injection die alte Blutdruckhöhe annähernd wieder erreicht ist. Ausserdem habe ich die Natriumphosphatsalze geprüft. Nach dem sauren Mononatriumphosphat (Versuch 24 und 25) kam es nach Injection von 3 ccm 5 proc. Lösung nach vorhergehender



Blutentnahme zu einer vorübergehenden Blutdrucksenkung mit Verlangsamung der Herzfrequenz und unregelmässiger Tätigkeit des Herzens. Darnach tritt wieder Erholung ein. Das secundäre Phosphat (alkalisch) (Versuch 22) zeigt neben vorübergehender Verlangsamung der Herzfrequenz keinen besonderen Einfluss auf den Blutdruck. Nach dem dreibasischen, stark alkalischen Phosphat (Versuch 26) treten Krämpfe auf, der Blutdruck steigt steil an bis zu vorheriger Höhe, aber die Herztätigkeit ist stark geschädigt, die Atmung unregelmässig und das Tier macht einen vergifteten Eindruck.

Was die Versuche mit Kalium betrifft, so kann ich da nur berichten, dass das Versuchstier nach Injection von 3 ccm einer 4 proc. Kaliumsalzlösung unmittelbar unter Herzlähmung stirbt. In Versuch 7 (Fig. 5) ist der Effect einer Injection von Kal. chloric. dargestellt. In Versuch 25 stirbt das Tier sofort nach 3 ccm 5 proc. dreibasischer Kaliumphosphatlösung, und in Versuch 23 (Fig. 4) nach 3 ccm 4 proc. Jodkalilösung.

Von Calciumsalzen habe ich das chlor-, milch- und citronensaure Salz angewendet. Die schon in der Literatur vorliegenden Erfahrungen zeigen nach kleinen Dosen einen Blutdruckanstieg, nach grösseren ein Sinken. Bei meinen Versuchen, in denen sich das injicierte Salz auf eine durch Aderlass reducierte Blutmenge verteilt, wirkten 4 ccm 4 proc. Calciumchloridlösung tödlich = 0,16 g $CaCl_2$. 3 ccm einer 5 proc. Calcium lacticum-Lösung wurden nach Aderlässen von 40 ccm Blut vertragen (die Kaninchen wogen etwa 2000 g, so dass also die Blutmenge auf etwa 100 ccm anzusetzen ist), nach grösseren Aderlässen von etwa 70 ccm wirkten sie tödlich. In Fig. 6 (Versuch 14) zeige ich einen Versuch, in dem nach Aderlass 1 ccm 4 proc. $CaCl_2$-Lösung injiciert wurde. Der Blutdruck steigt darnach höchstens unwesentlich, aber das Herz arbeitet unregelmässig und schlecht. Werden jetzt dem Tier 3 ccm einer 4 proc. NaCl-Lösung injiciert, so wird die Arbeit des Herzens besser und regelmässiger und der Blutdruck steigt. Dieser Versuch, sowie auch die mehrfach von mir gemachte Erfahrung, dass ein abwechselnd mit $CaCl_2$- und NaCl-Lösung behandeltes Tier wesentlich grössere Mengen $CaCl_2$ verträgt als ohne NaCl, zeigen ebenfalls die Bedeutung des von Loeb betonten Na : Ca-Coefficienten. Das Calcium citricum verhält sich wie die beschriebenen Calciumsalze.

Von Magnesiumsalzen habe ich nur das Magnesiumchlorid geprüft. Einen derartigen Versuch (Versuch 16) zeige ich in Fig. 7. Sie sehen, dass nach der Blutdrucksenkung nach Injection von 3 ccm einer 5 proc. Magnesiumchloridlösung ein mässiger Anstieg, nach einer weiteren derartigen Injection ein schöner und bleibender Blutdruckanstieg erfolgt.

Zum Vergleich mit diesen Salzlösungen habe ich Versuche gemacht mit Dextrose- und Harnstofflösung. Nach Injection von 3 ccm einer 20 proc. Dextroselösung (Versuch 15) tritt keine wesentlich schnellere Steigerung des nach dem Aderlass gesunkenen Blutdruckes auf, als ohne Injection zu erwarten wäre. Harnstoff wirkt in derartiger Concentration tödlich.

In einigen Versuchen habe ich dann noch unter den angegebenen Bedingungen den Einfluss einer 10 fachen Ringerlösung erprobt, und damit



einen ähnlichen Erfolg erzielt wie in den Versuchen mit Kochsalz und anderen Natriumsalzen. Fig. 9 (Versuch 21) zeigt ein derartiges Resultat.

Ueberblicke ich nun das Resultat meiner bisherigen Versuche, so zeigt sich, dass bei der Infusion von Kochsalzlösung nach Aderlässen tatsächlich dem Ersatz der abgelassenen Blutflüssigkeit nicht die grosse Bedeutung für die Erhöhung des Blutdrucks zukommt, die man ihr beigemessen hat. Viel mehr Wichtigkeit kommt der Ionenwirkung der injicierten Lösung zu. Wie aus meinen Versuchen ersichtlich ist, ist mitunter die nur den zehnten bis fünfzehnten Teil des Aderlassblutes betragende Menge einer hypertonischen Salzlösung imstande, den Blutdruck wieder auf annähernd die ursprüngliche Höhe zu bringen. Selbstverständlich kommt es, und das hat sich mir bei vielen Versuchen gezeigt, auf das Verhältnis der injicierten Salzmenge zu der im Körper gebliebenen Blutmenge an, die erstere darf ein gewisses Verhältnis zu der letzteren nicht überschreiten, sonst wirkt sie deletär.

Hirth (München) hat in seinen Schriften die Theorie des elektrochemischen Betriebes im Organismus aufgestellt, und hat als Quelle dieses Betriebes die Wichtigkeit der Elektrolyten betont. Meine Versuche weisen darauf hin, dass tatsächlich dem injicierten Ion grosse Bedeutung zukommt.

Was nun die einzelnen Kationen betrifft, so ist das Na-Ion zweifellos das, das in grösster Menge toleriert wird und auch den besten Effect hat, dabei haben sich NaCl, $NaHCO_3$ und Na_2CO_3 annähernd gleichwertig gezeigt. Aber auch das Magnesiumion hat eine schöne Blutdruckwirkung gezeigt.

Die Ringersche Lösung hat in meinen Versuchen vor den Natriumsalzen keine besonders hervorstechende Wirkung gezeigt.

Es war nun von Interesse nachzuprüfen, ob diese Ionenwirkung sich auf das Herz oder auf die Blutgefässe oder auf beide erstreckte. Um hierfür Anhaltspunkte zu gewinnen, bediente ich mich zweier verschiedener Methoden. Einerseits benutzte ich die Laewen-Trendelenburgsche Methode der Durchblutung des überlebenden Froschgefässsystems, andererseits die plethysmographische Volummessung des Herzens in Versuchen an lebenden narkotisierten Katzen.

Bei der Froschdurchblutung schickte ich bei mehreren Präparaten Salzlösungen verschiedener Concentration durch die Bauchaorta hindurch, von dem Gedanken ausgehend, dass eine verschiedene Wirkung der verschieden procentigen Salzlösungen, falls eine Gefässwirkung vorhanden war, sich in der Schnelligkeit der Durchblutung ausdrücken würde. Die Salzlösungen wurden natürlich unter den notwendigen Kautelen (gleicher Druck, vorherige zweistündige Auswaschung des Präparates mit Ringerlösung) nach einander mittels eines kleinen Dreiweghahnes durchgelassen. Bei Durchblutung mit 0,5 proc. Kochsalzlösung trat keine Veränderung der Zahl des Tropfenfalles ein gegenüber gewöhnlicher Ringerlösung (Versuch 30, Fig. 10). Ebenso liess 1 proc. NaCl-Lösung weder eine Beschleunigung noch eine Verlangsamung der Durchblutung erkennen. In einem anderen Versuch (27) verwendete ich zum Experiment versuchsweise mal 10 proc. NaCl-Lösung, obwohl ich mir dabei bewusst war, dass ich mich von physiologischen Verhältnissen dabei weit entfernte.



Dabei trat (Fig. 11) zuerst eine Gefässerweiterung und dann folgend ein fast vollständiges Aufhören der Durchblutung ein. Aber selbstverständlich kann dieser Versuch infolge der hochgradigen Schädigung des Gewebes durch die hochprocentige Salzlösung zu irgendwelchen Schlüssen nicht berechtigen. Dagegen zeigen die Versuche mit 0,5 und 1 proc. Kochsalzlösung, die sich von der für den Frosch passendsten Concentration (0,6 pCt.) nicht weit entfernen, das verwendbare Resultat, dass Aenderungen der Salzconcentration von immerhin beträchtlichem Umfange auf die Gefässinnervation keinen erkennbaren Einfluss ausüben.

Um den Einfluss der Salzlösung auf das Herz zu prüfen, hielt ich die Volummessung des Herzens für geeignet, darüber Aufschluss zu geben. Bei mit Urethan narkotisierten Katzen legte ich das Herz in eine Glaskapsel und schrieb mittels einer Mareyschen Kapsel das Herzvolumen. Gleichzeitig wurde der Blutdruck von der einen Carotis registriert. Wurde nun ein Aderlass aus der anderen Carotis gemacht — in einer Menge von 20—40 ccm Blut, wie in den anfangs geschilderten Kaninchenversuchen, so senkt sich die Volumkurve des Herzens und die Einzelausschläge des Herzens werden kleiner. Das Herz passt sich also der reducierten Blutmenge an. In Fig. 12 ist ein Versuch dargestellt, in dem nach einem Aderlass von 20 ccm Blut eine Senkung der Herzvolumkurve eintritt, die allerdings im Verhältnis zu anderen Versuchen nur gering ist. Nach der kurze Zeit darauf erfolgten Injection von 3 ccm destillierten Wassers kommt es nur vorübergehend zu einer kurzen Steigerung der Volumkurve. Dauernd ist zwar eine gewisse, aber nur sehr geringe Steigung des Plethysmogrammes zu constatieren. Man muss in der in Fig. 12 dargestellten Kurve den Verlauf der Volumkurve nicht nach den Fusspunkten der Einzelzacken beurteilen, sondern nach den Mittelpunkten der einzelnen Ausschläge. Werden nunmehr 3 ccm 4 proc. Kochsalzlösung in die Jugularvene injiciert, so tritt eine Steigung der ganzen Volumkurve und eine deutliche Vergrösserung der Amplituden der Einzelzacken ein. Man kann wohl zwanglos aus der Erhöhung der Zackenamplitude auf eine bessere Arbeitsleistung des Herzmuskels schliessen. Denn dass allein die Vermehrung der Blutflüssigkeit um 3 ccm nicht eine einigermassen beträchtliche Steigung des Herzplethysmogrammes bzw. Vergrösserung der Einzelausschläge hervorruft, das ist aus dem Vergleich mit den Verhältnissen bei Injection von destilliertem Wasser ersichtlich. Vielmehr ist ein deutlicher Unterschied in der Wirkung von destilliertem Wasser und Kochsalzlösung vorhanden, und es muss also diese andere Wirkung bei Injection von Kochsalzlösung eben auf das Vorhandensein des Kochsalzes ursächlich bezogen werden. Die Vergrösserung der Einzelausschläge kommt doch dadurch zustande, dass die Diastole der Kammern ausgiebiger wird, dass also das Herz während der Diastole mehr Blut aufnimmt. Es wäre damit aber noch keine bessere Arbeitsleistung des Herzens nachgewiesen, wenn sich nicht auch zeigen liesse, dass die Systole des Herzens ebenso ausgiebig wäre. Wenn die Systole weniger Blut aus dem Herzen beförderte, als durch die Diastole hinein käme, so müsste es zu einer Blutstauung im Herzen kommen und die Volumkurve des Herzens müsste stark ansteigen. Das



ist einerseits in meinen Versuchen nicht der Fall. Wenn aber andererseits die Systole unausgiebiger wäre von dem Zeitpunkt der Injection an, so müsste der Fusspunkt der plethysmographischer Einzelzacke, der doch den Moment der Systole darstellt, sich auf ein höheres Niveau einstellen als vorher. Das tritt in meinen Versuchen ebenfalls nicht ein. Es folgt also aus der Besichtigung der Kurven, dass nach der Injection von Kochsalzlösung in die Jugularvene eine bessere Arbeitsleistung des Herzens sich einstellt. In Fig. 12 ist nach der Injection des destillierten Wassers das Verhalten des Herzplethysmogrammes und der Blutdruckkurve gegensinnig. Während das erstere ansteigt, sinkt die letztere. Aus der Herzvolumkurve ist auch ersichtlich, dass das Herz hier eine stärkere Anfüllung (Steigen des Plethysmogrammes) erfährt. Aber mit dieser Anfüllung ist keine vermehrte Arbeitsleistung (die Amplitude der Einzelzacken nimmt nicht zu und der Fusspunkt der Zackensystole steigt an) verbunden. Es kommt infolgedessen zu einer, wenn auch nur vorübergehenden, an den unmittelbaren Einfluss der Injection geknüpften Stauung im Herzen infolge verringerter Arbeitsleistung und damit zu einer Senkung des arteriellen Blutdruckes. Nach der Injection von Kochsalzlösung tritt diese Blutdrucksenkung nicht ein, obgleich ebenfalls das Herzplethysmogramm ansteigt, weil eben mit stärkerer Füllung des Herzens (Ansteigen des Plethysmogramms) auch eine vermehrte Arbeitsleistung (Erhöhung der Einzelzacken und annähernd gleichbleibender Fusspunkt derselben) verbunden ist.

Ich glaube also aus diesen Versuchen den Schluss ziehen zu dürfen, dass die in den zuerst geschilderten Kaninchenversuchen eintretende Blutdrucksteigerung nach kleinen Mengen hypertonischer Salzlösung im wesentlichen, ja wohl fast ausschliesslich einer Herzwirkung ihre Ursache verdankt. Dafür spricht einerseits der negative Ausfall der Froschdurchblutungsversuche mit Salzlösungen verschiedener Concentration, andererseits das eben geschilderte Verhalten des Herzens bei derartigen Injectionen. Ferner geht aus den Versuchen hervor, dass nicht die Flüssigkeit an sich diese erhöhte Arbeitsleistung des Herzens bewirkt, sondern vielmehr das in der Lösung enthaltene Ion.

Literatur.

1. Bernard et Graudeau, Expériences sur l'action physiologique des sels de potassium et de sodium etc. 1864. Cit. nach Guttmann.
2. Brasol, Dubois Arch. 1884.
3. Cohnheim und Lichtheim, Virchows Arch. Bd. 69.
4. Goltz, cit. nach Landerer.
5. Guttmann, Berliner klin. Wochenschr. 1865. S. 344.
6. Gaule, cit. nach Kuhn.
7. Gärtner und Beck, Wiener klin. Wochenschr. 1893. S. 563.
8. Göthlin, cit. nach Langendorff.
9. Gross, Arch. f. ges. Phys. 1903. Bd. 99. S. 264.
10. Heinz, Virchows Arch. 1890. Bd. 122. S. 100.
11. Hamburger, Howell, cit. nach Rothberger und Winterberg.



12. G. Hirth, Der elektrochemische Betrieb der Organismen. Parerga zum Elektrolytkreislauf. Unser Herz ein elektr. Organ. Der elektr. Zellturgor. München. Verlag der Jugend.
13. Kronecker, cit. nach Kuhn.
14. Kuhn, Zeitschr. f. klin. Chir. 1913. Bd. 122. S. 90.
15. Klikowicz, Dubois Arch. 1886.
16. Landerer, Arch. f. klin. Chir. 1887. Bd. 34.
17. Loeb, Dynamik der Lebenserscheinungen. 1906. — Pflügers Arch. 1900. Bd. 80.
18. Langendorff, Pflügers Arch. 1903. Bd. 93. S. 292.
19. Langendorff und Hueck, ebenda. Bd. 96. S. 483.
20. Leersum, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903. Bd. 49. S. 85.
21. H. Mayer, Schmiedebergs Arch. 1886. Bd. 21. S. 119.
22. Magnus, ebenda. Bd. 44.
23. Moritz, cit. nach Langendorff.
24. Münzer, Schmiedebergs Arch. 1898. Bd. 41. S. 74.
25. Mickwitz, Popielski, cit. nach Rothberger und Winterberg.
26. Rutkewitsch, Pflügers Arch. 1909. Bd. 129. S. 487.
27. Rothberger und Winterberg, ebenda. 1911. Bd. 142. S. 461 und 523.
28. Ringer, Journ. of Phys. Vol. 3, 4 u. 8. Cit. nach Langendorff und Hueck.
29. Selig, Diese Zeitschr. 1910. Bd. 9. S. 417.
30. Tetens, cit. nach Rothberger und Winterberg.
31. von den Velden. cit. nach Rothberger und Winterberg.
32. Worm-Müller, cit. nach Landerer.
33. Wilenko, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 66. H. 1 u. 2.



XVI.

Aus der Friedrichstadtklinik für Lungenkranke zu Berlin
(dirigierender Arzt: Dr. Arthur Mayer).

Zur Klinik und experimentellen Pathologie der Beziehungen zwischen Trauma und Lungentuberculose.

Von

Arthur Mayer.

Die Zahl der Fälle, bei denen ein Zusammenhang zwischen Trauma und Lungentuberculose mit mehr oder weniger Wahrscheinlichkeit angenommen worden ist, ist, wie es in einem Gutachten aus der zweiten Medicinischen Klinik zu Berlin heisst, Legion. Aber keiner der bisher beschriebenen Fälle beweist bei strengerer Kritik tatsächlich, dass ein derartiger Zusammenhang bestanden hat, soweit die Entstehung einer Tuberculose durch das Trauma behauptet worden ist. Dazu wäre notwendig, dass nicht nur aus anamnestischen Angaben der Patienten sondern mit sicheren klinischen Methoden festgestellt worden wäre, dass der Verletzte vor dem Unfall nicht nur im klinischen Sinne gesund, sondern überhaupt tuberculosefrei gewesen ist. Oder es hätte bei der Section der Nachweis erbracht werden müssen, dass eine frisch entstandene Tuberculose ihren Ausgangspunkt von dem Trauma genommen hat und dass ältere tuberculöse Herde nicht vorhanden waren. Derartige Beobachtungen liegen bisher trotz der reichen Literatur nicht vor[1]).

Auch ein viel citierter Fall von Grawitz, der von ihm selbst und manchen späteren Autoren in diesem Sinne gedeutet worden ist, kann, wie Stern in überzeugender Weise darlegt, nicht, wie es Grawitz wollte, interpretiert werden.

Auch bei den von mir beobachteten Fällen kann ein stricter Beweis nicht geführt werden. Wenn trotzdem hier einige der von mir gemachten Beobachtungen mitgeteilt werden, so geschieht das daher nicht, um die Casuistik zu vermehren, sondern weil die von mir ausgesuchten und beschriebenen Fälle in mancher Beziehung recht bemerkenswert sind und für weitere Erwägungen und Experimente Veranlassung boten.

1) Ausführliche Literaturangaben und eigene Beobachtungen finden sich u. a. neuerdings besonders bei: Rahel Hirsch, Unfall und innere Medicin. Berlin 1914. — Sawelly Chessin, Trauma und Lungentuberculose. Inaug.-Diss. Berlin 1911. — R. Stern, Ueber traumatische Entstehung innerer Krankheiten. Jena 1910. — Spillicke, Traumatische Lungentuberculose. Inaug.-Diss. Freiburg 1908. — R. Neisser, Die traumatische Lungentuberculose usw. Zeitschr. f. Tub. Bd. 12.



Einen ganz besonderen Fall stellt indessen eine Beobachtung dar, bei der tatsächlich durch eine eigenartige Verknüpfung der Verhältnisse der Zusammenhang zwischen Trauma und Tuberculose erwiesen ist.

28jähriger Schlächtergeselle aus gesunder Familie, der gedient und mehrere Uebungen gemacht hat, bekommt in einem Streit auf dem Viehhof von einem anderen Schlächter einen Messerstich, der bis in den linken Oberlappen dringt. Die Stichwunde heilt zunächst gut. Der Patient kann bereits nach 6 Wochen wieder seine Arbeit aufnehmen und klagt nur über gelegentliche neuralgische Schmerzen in der linken Brustseite. 8 Wochen nachdem die Verletzung entstanden ist, bilden sich um die rötliche, aber sonst ziemlich feste Narbe kleine Verdickungen, die zunächst von dem Patienten nicht beachtet werden, ihn aber nach weiteren 2 Wochen doch veranlassen, den Arzt aufzusuchen. Diagnose: Lupus vulgaris.

An den Lungen war damals nichts Pathologisches zu hören. Auch im Röntgenbilde ergaben sich keinerlei Veränderungen. 4 Wochen später kommt der Patient wieder. Der Lupus ist durch specifische Behandlung gut beeinflusst. Ueber der linken Lunge hört man aber jetzt vereinzelte knackende Geräusche. Dem Patienten wird aufgegeben, sich alle 4 Wochen wieder vorzustellen. So konnte genau festgestellt werden, dass die Spitzenaffection deutlich vorwärts ging. 6 Monate nach der Verletzung war reichliches Rasseln über der Spitze zu hören, der Klopfschall war etwas verkürzt, im Röntgenbilde war die Spitze deutlich beschattet. Auswurf war nicht vorhanden. Specifische Therapie wird eingeleitet. Scheinbar im Anschluss an eine Tuberculininjection bekommt Patient eine kleine Hämoptoe und etwas Fieber. Patient hat jetzt auch Sputum, in dem sich Tuberkelbacillen finden. Der weiteren Beobachtung hat sich der Patient entzogen.

Also im unmittelbaren Anschluss an eine Stichverletzung Lupus und wenige Wochen später eine sichere Tuberculose des Oberlappens.

In der Literatur sind ja eine ganze Anzahl von Fällen berichtet, bei denen durch eine Verletzung eine Uebertragung von Tuberculose vom Tier auf den Menschen beobachtet worden ist. Dabei ist es auch mehrfach zur Lungentuberculose gekommen. Gegen diese Fälle ist aber der Einwand erhoben worden, dass die Patienten möglicherweise schon vorher phthisisch gewesen sind und ihre Wunde selbst inficiert haben. Diese Möglichkeit liegt bei dem von mir beobachteten Falle nicht vor.

Leider konnte, weil sich der Patient weiterer Beobachtung entzog, nicht festgestellt werden, ob eine Infection mit dem Typus bov. vorlag.

Während bei diesem Fall einer echten Inoculation der Modus der Infection völlig klar liegt, liegen die Verhältnisse bei den anderen von mir beobachteten Fällen nicht so zwingend.

1. Fall: 35jähriger, ausserordentlich kräftig gebauter Fleischermeister aus völlig gesunder Familie, der gedient und mehrere Uebungen gemacht hat, bekommt 1912 durch die Unvorsichtigkeit eines Freundes eine Teschingkugel in den rechten Unterlappen der Lunge. Die äusseren Verletzungen heilen rasch ohne Complicationen. Wenige Wochen darauf entsteht eine Bronchitis und eine lobäre Pneumonie in demselben Unterlappen. Seitdem immer wiederkehrende Bronchitiden und lobuläre Pneumonien auf der rechten Seite. Im Sputum, das bis dahin nach wiederholter Untersuchung keine Tuberkelbacillen gehabt hat, finden sich seit einem halben Jahre reichlich Tuberkelbacillen vor.

Im Röntgenbilde sieht man eine Beschattung der ganzen rechten Seite und einen massiven Schatten im rechten Unterlappen. Scheinbar ziemlich peripher ist in dem Schatten die Kugel zu sehen.



Klinischer Befund: Katarrh über der ganzen rechten Seite, besonders hinten unten verschärftes und verlängertes Exspirium. Hinten unten über dem massiven Schatten deutliche Dämpfung mit leichtem tympanitischen Beiklang.

2. Fall: 62 Jahre alter, sehr wohlgenährter Rentier aus völlig gesunder Familie, der bis vor kurzem ohne jede Beschwerden grosse Strapazen ertragen hat, viel marschiert ist und sehr oft auf Jagd war, bekommt bei der Jagd mehrere Schrotkugeln in die Brust. Der Patient hat nur 8 Tage im Bett gelegen und sich dann wieder, ohne nennenswerte Beschwerden zu haben, seinen Beschäftigungen hingegeben. 3 Wochen nach der Verletzung bekommt Patient links, wo ihn auch die Schrotkugeln getroffen haben sollen, eine Rippenfellentzündung, die zuerst trocken, sehr bald aber serös ist. Nach Punktion von 1 Liter Exsudat ergibt sich folgender Befund: Ueber dem linken Unterlappen abgeschwächtes Atmen und reichliche mittelgrossblasige Rasselgeräusche, respiratorische Verschieblichkeit gering. Im Röntgenbilde sieht man eine Trübung der ganzen Seite, die nach unten hin zunimmt. Beinahe an der Basis sieht man eine Kugel.

Der Zustand des Patienten verschlechtert sich schnell. Das Exsudat ergänzt sich rasch wieder und der Lungenbefund verschlechtert sich. Im Auswurf finden sich jetzt, was vorher nicht der Fall gewesen ist, Tuberkelbacillen. 3 Tage später cerebrale Symptome. Der Patient erliegt einer rasch vorschreitenden Miliartuberculose (9 Wochen nach dem Trauma).

Die Section ergibt zahlreiche ganz frische miliare Herde in den verschiedenen Organen. In der Lunge eine käsige Pneumonie im linken Unterlappen, in dessen Centrum die Kugel zum Teil abgekapselt sitzt, ausserdem zahlreiche peribronchitische Knoten. Die ganze Pleura zeigt besonders in den unteren Partien zahlreiche Fibrinauflagerungen. Zeichen einer alten Tuberculose sind nicht vorhanden. Die Bronchialdrüsen sind geschwollen, stark pigmentiert, aber nicht verkalkt, oder in anderer Weise verändert.

Der erste Patient, der also ein ausserordentlich kräftiger bis dahin völlig gesunder Mann aus gesunder Familie war, ist einer von denen, über deren Schicksal so viel in der Literatur geschrieben ist. Die äusseren Umstände drängen einen causalen Zusammenhang zwischen Trauma und Tuberculose auf, der aber ebensowenig wie in allen anderen gleichen Fällen bewiesen werden kann.

Der zweite Fall könnte vielleicht eher einer strengen Kritik standhalten, denn die Section ergab zwar frische miliare Herde, aber keine Zeichen einer alten Tuberculose. Aber der Umstand, dass die Tuberculose nicht auf der Seite des Traumas, ja nicht einmal auf der Lunge begrenzt blieb, sondern zu miliaren Eruptionen in verschiedenen Organen geführt hat, scheint aus Gründen, auf die ich noch später zu sprechen kommen werde, doch zur gewissen Vorsicht zu zwingen.

Bemerkenswert ist es übrigens, dass im ersten Fall, wie man das ja so häufig sieht, zunächst eine Pneumonie entstand. Ob es sich bei derartigen Fällen zunächst um eine echte Contusionspneumonie handelte, die dann in Tuberculose übergegangen ist, wie das z. B. Jaccoud[1]) annimmt, oder ob sich von vornherein eine acute tuberculöse Entzündung entwickelt hat, wie es Stern für wahrscheinlich hält, lässt sich kaum entscheiden.

1) Jaccoud, Sur l'origine hospitalière de la phthisie pulmonaire. Sem. médic. 1896. Nr. 6.



Auch die Pleuritis, die im zweiten Fall zunächst dem Trauma folgte, ist als auf einer traumatischen Tuberculose beruhend bekannt und häufig beschrieben worden.

Während diese beiden Fälle Patienten betreffen, die weder familiär noch scheinbar individuell irgendwie belastet waren, ist der nächste Fall, über den ich berichten will, deswegen besonders bemerkenswert, weil er einen Patienten betraf, der hervorragend disponiert war, trotzdem aber bis zum Trauma nicht erkrankt war.

3. Fall. 19jähriger junger Mann, dessen Mutter und eine Schwester an Tuberculose gestorben sind. Er steht seit dem Tode seiner Schwester, der vor 4 Jahren erfolgt ist, in dauernder ärztlicher Controlle, und war wegen seiner Engbrüstigkeit ein Gegenstand der besonderen Besorgnis. Beim Radfahren stürzt der junge Mann und schlägt mit der rechten Thoraxseite an die scharfe Bordschwelle. Es besteht scheinbar nur eine geringe Contusion ohne ernstere Verletzungen. Patient kann sich aber von seinem Unfall, der an sich recht unerheblich gewesen zu sein scheint, garnicht erholen und fing 10 Tage nach dem Unfalle an, abends Temperatursteigerungen zu bekommen. Die Untersuchung des jungen Mannes zeigt zunächst, dass es sich um einen Patienten mit einer ausgesprochenen Starre und Enge der oberen Thoraxapertur beiderseits handelt. Scheinbar ist auch der Knorpel der ersten Rippe auf beiden Seiten verknöchert. Die weitere Entwicklung ergab, dass der Patient auf der betroffenen Seite an der Spitze deutliche Zeichen einer beginnenden Spitzenaffection bekam, die sich verhältnismässig rasch ausbreitete. Patient ging dann nach dem Süden, machte verschiedene Heilstättenkuren durch, kam aber immer nur vorübergehend gebessert zurück. Die linke Seite ist „practisch" gesund. Pneumothoraxoperation wird abgelehnt. Auch im Röntgenbilde ist nur rechts eine Trübung des Oberlappens, links dagegen keinerlei Veränderung festzustellen.

Bei diesen Patienten hat also ein leichtes Trauma zum mindesten die Tuberculose ausgelöst, was deswegen ganz besonders bemerkenswert ist, weil bei dem jungen Manne eine mechanische Disposition beider Lungenspitzen bestand (W. A. Freund, Hart, Harras, von Hansemann u. a.). Aber trotz dieser doppelseitigen mechanischen Disposition erkrankte nur die Lunge der durch das Trauma betroffenen Seite, wenigstens soweit das durch die klinische Untersuchung festgestellt werden konnte, die auch durch den Befund im Röntgenbilde bestätigt wurde.

Allen diesen Fällen war gemeinsam, dass das Trauma immer in unmittelbarer Nähe der erkrankten Lunge erfolgte. Die beiden nächsten Fälle, die noch kurz geschildert werden sollen und die sich vielen anderen in der Literatur anschliessen, zeigen, dass das Trauma auch ganz entfernt von den Lungen zu einer tuberculösen Erkrankung der Lunge führen kann.

4. Fall. 40jähriger, ausserordentlich kräftiger Brauereiarbeiter, der gedient hat, mehrere Uebungen gemacht hat, niemals ernstlich krank war und aus einer gesunden Familie stammt, fällt auf der Strasse und erleidet einen Bruch des linken Unterschenkels. 1 Jahr später entwickelt sich über der rechten Lunge des Patienten eine bakteriologisch und röntgenologisch sichergestellte Lungentuberculose, deren Zusammenhang mit dem Unfall schliesslich auch im Streitverfahren anerkannt worden ist.

5. Fall. 26jähriges Fabrikmädchen aus gesunder Familie, die bisher immer gearbeitet hat und niemals krank gewesen ist. Das Mädchen fällt die Treppe herab



und zieht sich eine erhebliche Bauchcontusion zu. 4 Wochen nach dem Unfall beginnt Patientin zu fiebern und allmählich wird eine beiderseitige Lungentuberculose einwandsfrei festgestellt. Hier war auch lange der Anspruch der Beschädigten strittig, wurde aber später anerkannt.

Schliesslich will ich in diesem Zusammenhange, ohne mich auf bekannte klinische Einzelheiten einzulassen, darauf hinweisen, dass Traumen aller Art, auch ganz leichte und ganz periphere, eine bestehende manifeste Tuberculose zweifellos verschlimmern können, wie das auch schon von Feilchenfeld[1]), Spillecke u. a. beschrieben worden ist. Das ist deswegen wichtig zu wissen, weil das Gesetz auch dann eine Entschädigung bestimmt, wenn durch den Unfall eine Lungenerkrankung weiterverbreitet und verschlimmert wird.

Dass also Beziehungen zwischen Trauma und Tuberculose bestehen und zwar in mehrfacher Richtung, wird also auch durch diese Fälle aufs neue bewiesen. Es bleibt aber die interessante und bisher trotz aller Erörterungen unbeantwortete Frage offen, wie der engere Zusammenhang ist.

Für den ersten der hier beschriebenen Fälle, bei dem ein mit Tuberkelbacillen inficiertes Messer von aussen eindringt, erst eine lupöse Erkrankung der Haut setzt und dann die Lunge inoculiert, liegen die Verhältnisse wohl ziemlich klar. Aber diese Fälle einer sicheren Inoculationstuberculose sind recht selten.

Aus der spärlichen Literatur seien hier nur 2 Fälle hervorgehoben. Treitel beobachtete einen Fall von Tuberculose der Iris bei einem Knaben, dem beim Spielen ein Strohhalm ins Auge geflogen war, in dem sich Tuberkelbacillen nachweisen liessen. Tscherning beschreibt einen Fall, bei dem sich eine bis dahin völlig gesunde Person eine Handwunde mit dem Glassplitter eines Speibechers beigebracht hatte, in dem Sputa mit Tuberkelbacillen gewesen waren.

Aber für alle anderen Fälle, also für die, bei denen es nicht zu einer Verletzung der Lunge mit einem inficierten Fremdkörper, ja nicht einmal zu einer Durchtrennung des äusseren Integuments kam, liegen die Verhältnisse keineswegs einfach.

Die meisten Autoren nehmen an, dass es zu einer Continuitätstrennung des Lungenparenchyms, zu Blutungen und Entzündungen kommt, durch die Tuberkelbacillen einen passenden Nährboden finden.

Dass es in der Tat durch stumpfe Gewalteinwirkungen auf die Thoraxwand zu Blutungen, gröberen Zerreissungen und zum Verluste des elastischen Gewebes in der Lunge kommt, hat Külbs[2]) experimentell an Hunden gezeigt.

Nun zeigt es sich aber, dass in vielen Fällen kaum von derartigen Lungenverletzungen die Rede war, und dass die Tuberculose gar nicht an der Stelle des Traumas, wo die Bakterien ihren guten Nährboden gefunden haben sollen, begann. Diese Gegensätze sind ganz besonders auffallend, wenn das Trauma peripher war, wie z. B. in Fall 4 und 5.

1) Feilchenfeld, Ueber die Verschlimmerung der Tuberculose durch einen Unfall. Deutsche med. Wochenschr. 1908.

2) Külbs, Lunge und Trauma. Arch. f. exp. Path. 1910.



Es ist wohl kaum anzunehmen, dass der Brauereiarbeiter, von dem als Fall 4 die Rede ist, durch den Bruch des linken Unterschenkels eine Blutung in der rechten Lunge erlitten hat.

Andererseits muss man zugeben, dass es zu Verletzungen der Lunge kommen kann, ohne dass überhaupt die Weichteile und das Knochengerüst der Thoraxwand irgendwelche Spuren einer traumatischen Einwirkung zeigen. Es kann nämlich zu einer Platzruptur kommen, wenn das Entweichen der Luft durch Glottisschluss einen Widerstand findet [Gosselin[1])]. Diese Verhältnisse sind durch Link experimentell klargestellt worden[2]).

Link blies einer Leiche Luft in die Lungen ein und brachte ihr dann durch Hammerschläge mehrere Rippenbrüche bei; bei der Autopsie fand sich ein Pleurariss über einem metastatischen Tumorknoten zwischen 2 Lungenlappen, also an gänzlich geschützter Stelle. (Die Stimmbänder lagen in diesem Falle glatt aneinander.) Bei einer zweiten Leiche wurden dieselben Verletzungen nach vorheriger Tracheotomie vorgenommen: es fand sich ein kleiner Pleurariss an einer nicht mit einer Fractur correspondierenden Stelle.

Aus diesen Untersuchungen ist gefolgert worden, dass, da der Thorax selbst eine mehr oder weniger grosse Elasticität besitzt und die Stimmritze im Moment des Unfalles häufig unwillkürlich geschlossen wird, das Trauma in solchen Fällen auf den Brustkorb wie auf eine gespannte Blase wirkt und pathologisch veränderte Stellen, die die geringste Widerstandskraft besitzen, zur Ruptur bringt.

Eine ähnliche Erklärung gibt auch Spillecke. Auch er sieht in der Steigerung des intrathoracalen Druckes ein entscheidendes Moment bei gewissen peripheren Traumen. Bei derartigen nicht ausgeglichenen Druckschwankungen kommt es, besonders bei den sehr häufig tuberculös erkrankten Gefässen, zu Zerreissungen, an die sich eine Continuitätstrennung des Lungenparenchyms anschliesst.

Auch Bäumler[3]) selbst, aus dessen Klinik diese Arbeiten stammen, hebt in einem klinisch beobachteten obducierten Falle die Bedeutung hervor, die einem unausgeglichenen intrathoracalen Druck bei Lungenverletzungen zukommt.

Wie umfangreich derartige Platzrupturen besonders bei jugendlichen Individuen mit elastischem Brustkorb sein können, zeigt eine Beobachtung von Garré[4]), nach der bei einem 11jährigen Jungen ohne irgendeine Rippenverletzung ein 7 cm langer, den ganzen Oberlappen durchsetzender Riss nach Ueberfahren festgestellt worden ist.

Bisweilen scheint sich nur eine centrale Zerreissung des Parenchyms zu finden, wie das z. B. durch Rössle[5]) beschrieben worden ist, meist ist aber auch die Pleura visceralis lädiert (Garré).

Ein plötzlicher, unausgeglichener intrathoracaler Ueberdruck ist also eine weitere wichtige Ursache für Lungen-

1) Gosselin, Rech. sur les déchirures des poum. sans fract. des coles corresp. Mém. de la soc. chir. I. Paris 1847.

2) Link, Ueber traumatische Lungentuberculose. Münch. med. Wochenschr. 1905.

3) Bäumler, Ueber eine besondere, durch Aspiration von Caverneninhalt hervorgerufene Form acuter Bronchopneumonie bei Lungentuberculose. Deutsche med. Wochenschr. 1893.

4) Garré und Quincke, Lungenchirurgie. Jena 1912 und G. Richter, Lungenrupturen. Beitr. z. klin. Chir. Bd. 44.

5) Rössle, Centrale Rupturen. Münch. med. Wochenschr. 1911.



verletzungen, nach denen sich ein tuberculöser Process entwickelt.

Dabei ist es aber bemerkenswert, dass dieselben Verhältnisse auch bei Entstehung einer Contusionspneumonie bestehen, wie das in einem Facultätsgutachten von Kraus und Leyden anerkannt ist[1]). Auch Rahel Hirsch hebt diesen Entstehungsmodus bei der traumatischen Pneumonie mit Nachdruck hervor. Ebenso auch Stern und andere Autoren.

Warum kommt es nun in dem einen Falle zur Contusionspneumonie und in einem anderen zur Tuberculose?

Schliesslich haben auch einige Autoren den Zusammenhang so construiert, dass sie annahmen, dass durch das Trauma ein Embolus in eine Lungenarterie gerät, und dass es dadurch in dem von dieser Arterie versorgten Teil der Lunge zu Entzündungen und zur Infection kommt [Köhler[2]), Villemin[3])].

Aber wie auch immer der Zusammenhang erklärt worden ist: Alles, was für die Entstehung der Tuberculose durch ein Trauma angeführt worden ist, lässt sich im Grunde immer nur in dem Sinne verwerten, dass irgendwo eine Disposition für die Infection geschaffen worden ist.

Aber wie kommt diese Infection zustande? Die älteren Autoren haben wohl an eine Art von Parthenogenese des tuberculösen Virus im menschlichen Körper geglaubt. Zahlreiche spätere, so z. B. Mendelsohn[4]), waren der Meinung, dass der Verletzte Tuberkelbacillen nach dem Trauma inhaliert hat oder dass zum wenigsten auf irgendeine andere Weise Tuberkelbacillen, die vorher nicht im Körper des Verletzten gewesen sind, durch die Continuitätstrennung der Lunge in das Innere der Lunge gedrungen sind, Schlüsse, die, wie Stern mit Recht hervorhebt, mit schwerverständlicher Bereitwilligkeit aus der Mendelsohnschen Arbeit auch von anderen Autoren gezogen worden sind.

Alle neueren Autoren sind sich aber wohl darin einig, dass überall da, wo es im Zusammenhang mit einem Trauma zu einer Tuberculose kommt, die nicht direct inoculiert ist, bereits Tuberkelbacillen im Körper vorhanden gewesen sein müssen.

Nun haben manche Autoren die Ansicht geäussert, dass das Trauma direct einen alten bis dahin inactiven Herd von Tuberkelbacillen getroffen hat. Aber kein einziger Obductionsbefund beweist, dass tatsächlich die directe Gewalteinwirkung auf ein derartiges Bacillennest gewirkt hat. Denn der Ausgang der Tuberculose zeigt ganz andere Wege. Die neueren Autoren haben dann auch der Meinung Ausdruck gegeben, dass der latente Bacillenherd durchaus nicht von der direkten Gewaltwirkung betroffen zu sein braucht und an einer Stelle sitzen kann, der von

1) Bei Rahel Hirsch, l. c.

2) Köhler, Ueber traumatische usw. Lungentuberculose. Aerztl. Sachverst.-Zeitg. 1908.

3) Villemin, Tuberculose und Trauma. Allg. Wiener med. Zeitg. 1906.

4) Mendelsohn, Traumatische Phthise. Inaug-Dissert. Berlin 1885 und Zeitschr. f. klin. Med. 1886.



der Stelle, auf die das Trauma zunächst gewirkt hat, entfernt ist. In erster Reihe kommen da alte Cavernen und vor allem Lymphdrüsen in Betracht.

Dass es Herde gibt, die jahrelang, ja unter Umständen während des ganzen Lebens latent bleiben, ist hinreichend bekannt.

Es darf wohl nur daran erinnert werden, dass Lydia Rabinowitsch gezeigt hat, dass sogar in verkalkten Lymphdrüsen entwicklungsfähige Tuberkelbacillen erhalten bleiben können.

Es liegen auch genügend Beobachtungen vor, dass derartige latente Herde ausserordentlich leicht mobilisiert werden können.

Es sei z. B. nur ein Fall citiert, der von Rahel Hirsch begutachtet und von ihr selbst und auch von Chessin beschrieben worden ist:

Im Anschluss an eine Contusion entwickelte sich bei einem bis dahin klinisch gesunden, herkulisch gebauten Manne eine ausgedehnte Tuberculose. Bei der Section fanden sich Cavernen in beiden Oberlappen.

„Der anatomische Befund deutet auf einen längeren chronischen Process in den Lungen hin, so dass bei der Continuität der im Anschluss an das Trauma aufgetretenen Symptome nicht zu zweifeln ist, dass die Quetschung des Thorax einen latenten tuberculösen Process in den Lungen mobilisiert hat, so, dass der Unfallverletzte daran zugrunde gegangen ist."

Auch Bäumler[1]) hat mehrere ausserordentlich bemerkenswerte Fälle beschrieben, bei denen es zu einer Aspiration von tuberculösem Eiter infolge verhältnismässig geringer Kraftleistungen aus einer bis dahin latent gewesenen tuberculösen Höhle bei scheinbar ganz gesunden Menschen gekommen ist. Auch aus erweichten tuberculösen Lymphdrüsen kann, wie Ziegler gezeigt hat, bei bis dahin klinisch gesunden Menschen Eiter in die Lunge kommen und sehr rasch zu einer allgemeinen Tuberculose führen.

Aber in einer Anzahl von Fällen sind derartige Cavernen bei der Section nicht gefunden worden, ja nicht einmal tuberculöse Lymphdrüsen. Auch in dem von mir ausführlich beschriebenen Falle fanden sich keinerlei Eiterherde, aus denen die Tuberkelbacillen in die Lunge hineingeschwemmt sein konnten.

Also auch mit der Annahme, dass ein latenter Herd „mobilisiert" worden ist, wird man das Problem nicht restlos lösen können.

Der Zusammenhang zwischen Trauma und Tuberculose erschien in einem neuen Lichte, als in neuerer Zeit von zahlreichen Autoren Tuberkelbacillen im strömenden Blute auch bei angeblich Gesunden gefunden worden sind. Es lag nahe, anzunehmen, dass derartige immer im Blute kreisenden Tuberkelbacillen, die also gar nicht erst durch das Trauma mobilisiert werden mussten, an der durch das Trauma geschaffenen Stelle einen günstigen Nährboden fanden. Aber auch hier blieb die entscheidende Frage ungeklärt, weshalb die offenbar bisher harmlos im Blute kreisenden Bacillen jetzt nach dem Trauma virulent geworden waren.

Die Untersuchungen von Bacmeister, Kennerknecht u. a. konnten

1) Bäumler l. c.



von mir nicht bestätigt werden[1]). Bei acht Gesunden, bei denen durch Tuberculininjection festgestellt war, dass eine active Tuberculose nicht bei ihnen vorliegen konnte, wurden kein einziges Mal säurefeste Stäbchen im Blute gefunden.

Aber bei 16 Patienten, bei denen der klinische Befund vor der Tuberculinprobe keine Tuberculose ergab, die aber auf Tuberculininjection positiv reagierten, fanden sich in 20 pCt. säurefeste Stäbchen. Diese säurefesten Stäbchen waren aber in allen Fällen — auch bei schwer tuberculösen — avirulent, wie dies ja auch von vornherein nach dem, was wir über die Immunisierung des Menschen wissen, anzunehmen ist.

Auch zahlreiche andere Autoren haben neuerdings festgestellt, dass diese Stäbchen — im Gegensatz zu früheren Mitteilungen anderer Forscher — avirulent sind, oder dass sich wenigstens mit ihnen beim Tiere keine Tuberculose erzeugen lässt (Klopstock und Seligmann, Bräutigam und Mewes, F. Klemperer).

Weitere Untersuchungen von mir zeigten nun, dass diejenigen Menschen, in deren Blut sich diese säurefesten Stäbchen fanden, unvollkommen immunisiert waren, dass es ihnen durchweg an Fettsäure-Antikörpern und zum Teil an Neutral-Fettantikörpern fehlte und dass die säurefesten Stäbchen nur die Fettsäure enthaltenden harmlosen Hüllen der Tuberkelbacillen waren, die nicht aufgelöst wurden, weil es eben diesen Patienten an den entsprechenden Partialantikörpern fehlte[2]).

Diese Beobachtungen deuten vielleicht auf einen weiteren Zusammenhang zwischen Trauma und Tuberculose.

Es ist von vornherein mit Sicherheit anzunehmen, dass diejenigen dieser Kranken, bei denen es sich nicht um Inoculationsinfection (Fall 3) handelte, vorher schon tuberculös inficiert waren. Sie waren aber bis dahin mehr oder weniger gut immunisiert und daher nicht tuberculös. Wahrscheinlich hätten sie sämtlich auf Tuberculin reagiert, vielleicht auch zu einem beträchtlichen Procentsatz säurefeste aber avirulente Stäbchen im Blute gehabt. Das Trauma hat ihre Immunisierung zerstört und sie so am locus minoris resistentiae — je nach ihrer Disposition — der Tuberculose ausgeliefert.

Damit tauchen für die experimentelle Untersuchung drei Fragen auf:

1. Ist es möglich, durch ein Trauma in der Lunge eine Disposition für die Ansiedlung im Blute kreisender Bakterien zu schaffen?
2. Ist es möglich, durch ein Trauma die Virulenz dieser im Blute kreisenden Bakterien zu steigern? oder
3. ist es möglich, die Resistenz des Individuums gegen die Bakterien durch das Trauma herabzusetzen?

Diesen drei Fragen waren meine experimentellen Untersuchungen gewidmet, über die bereits an anderer Stelle kurz berichtet worden ist[3]).

1) Arthur Mayer, Ueber das Vorkommen von Tuberkelbacillen im strömenden Blute und in der menschlichen Milch. Zeitschr. f. Tub. 1913.

2) Arthur Mayer, Ueber die Beziehungen der im Blute kreisenden Tuberkelbacillen zu der Entstehung von Partialantikörpern. Deutsche med. Wochenschr. 1914.

3) Arthur Mayer, Ueber Trauma und Lungentuberculose. Med. Klinik. 1914.



Was die erste Frage betrifft, so liegen eine Anzahl von Untersuchungen darüber vor, wie weit an traumatisch beeinflussten Gelenken das Trauma eine Disposition für im Blute kreisende Tuberkelbacillen schafft.

Die ältesten Versuche dieser Art sind von Schüler angestellt worden; aber diese vielfach citierten Versuche entbehren jeder Beweiskraft (Lannelongue, Stern). Dann sind mit besseren Versuchsanordnungen ähnliche Experimente von Müller und besonders von Krause gemacht worden. Die Müllerschen Versuche interessieren in diesem Zusammenhang weniger. Dagegen haben die Krauseschen ein hohes Interesse, weil Krause den Nachweis zu erbringen glaubte, dass für viele tuberculöse Gelenkprocesse in der Tat eine directe traumatische Genese in Betracht kommt. Indessen sind die Krauseschen Ergebnisse weder von Lannelongue, Acard, noch neuerdings von Honsell und Friedrich bestätigt worden. Vor allem sind die Friedrichschen Versuche von allerhöchstem Wert. Mit einwandsfreier Technik und auf einer breiten Basis konnte Friedrich[1]) nachweisen:

1. An keinem der traumatisch beeinflussten Gelenke ist durch das Trauma eine Disposition für nachfolgende Ansiedlung im Blute kreisender Keime beobachtet worden, an keinem eine Tuberculose zur Entwicklung gelangt.

2. Sämtliche beobachtete Knochen- und Gelenktuberculosen befinden sich an traumatisch nicht betroffenen Knochen und Gelenken.

Gelegentlich dieser Versuche, die eigentlich nur dem Entstehen der chirurgischen Tuberculose galten, hat Friedrich auch einige Beobachtungen über den Einfluss von Traumen auf die Entwicklung der Tuberculose in den Lungen mitgeteilt. Er hat zweimal die Brust des Tieres verletzt, hat aber in beiden Fällen keine Tuberculose in den Lungen am Orte des Traumas gefunden. Das traf aber nur bei die Ventrikel- oder Jugularisinfection mit schwach virulentem Material zu. Bei stark virulentem Material dagegen zeigte sich nach Ventrikelinfectionen, dass die Lunge ausserordentlich stark betroffen war.

Auch bei einer Carotisinfection mit dem Eiter eines tuberculösen Halsdrüsenabscesses blieb das Tier nach Rippenbrüchen und Lungenquetschung völlig gesund. Nach Infection einer Emulsion einer Reincultur in die Jugularis und Carotis und Contusion der Brust, zeigten sich vereinzelte käsige Herde in dem Unterlappen, aber keine Localisierung an dem Orte des Traumas und keine Pleuritis.

Diese Versuche ergeben also, dass das Trauma eine nachweisbare Prädisposition für Ansiedlung im Blute kreisender tuberculöser schwach virulenter Keime nicht hinterlässt.

Mircoli[2]) und Salvia[3]) haben allerdings behauptet, dass im Gegensatz zu den Friedrichschen Ergebnissen die traumatisierte Lunge eine besondere Disposition für die Ansiedlung von Tuberkelbacillen bietet. Aber diese Ergebnisse sind mit einer so unzuverlässigen Versuchsanordnung gewonnen worden, dass ihnen keinerlei Beweiskraft zukommen kann.

Da die Friedrichschen Versuche, soweit sie die Lunge betreffen, nur gelegentliche Beobachtungen sind, sind sie in grösserem Umfange von mir aufgenommen worden.

1) Friedrich und Nösske, Beiträge zur pathologischen Anatomie. Bd. 26 und Friedrich, Zeitschr. f. Chir. Bd. 53.

2) Mircoli, Polmoniti traumatiche. La clinica medica italiana. 1898.

3) Salvia, L'influenza dei piccoli traumi sulla localizzazione della tub. Pol. Kl. 1904.



Dabei waren allerdings Schwierigkeiten zu überwinden, die für alle Autoren, die an Gelenken und Knochen experimentiert hatten, nicht bestanden. Denn an den Gelenken und Knochen liess sich der Effect des Traumas feststellen (Fractur, Distorsion u. dgl.), während die Einwirkung des Traumas auf die Lunge nicht ohne weiteres zu controllieren ist. Ich habe daher in Vorversuchen festgestellt, wie gross die traumatische Gewalt sein muss, die zwar Blutungen und geringfügige Parenchymzerreissungen in der Lunge, nicht aber todbringende Verletzungen setzt. Es wurde von mir eine Feder construiert, die an ihrem Ende einen kleinen Hammer führte. Diese Feder konnte in eine bestimmte Spannung gebracht werden, in gleichem Abstande an das Tier und zwar immer an dieselbe Stelle schlagen und jedesmal in gleicher Weise ausgelöst werden. Dadurch ergab sich eine gleichmässige Schlagwirkung.

Bei den ersten Vorversuchen ergab sich, dass die Schlagwirkung zu stark war und dass die Tiere so stark verletzt wurden, dass sie ihren Verletzungen erlagen. Andere Schlagversuche setzen gar keine oder nur ganz geringfügige Verletzungen. Schliesslich gelang es die Feder so einzuspannen, dass die Verletzungen nur in geringen Hämorrhagien und geringen Parenchymverletzungen bestanden, die die Tiere gut überlebten.

Eine grössere Schwierigkeit bestand darin, dass bei der subcutanen, der intravenösen und intraserösen Impfung, die man ja im allgemeinen anwendet, nicht festzustellen ist, ob der traumatisierte Teil der Lunge besonders schwer betroffen ist. Denn jede dieser Methoden hat ihren Weg durch die Lunge, und gerade die Lungenpassage ist von einschneidender Bedeutung für den weiteren Disseminationsvorgang bei der tierischen Impftuberculose. Es kommt bei allen diesen Methoden zu einer miliaren Aussaat, von der auch die Lungen betroffen werden und bei der man nicht sagen kann, ob eine Stelle der Lunge stärker ergriffen ist als die andere. Eine Möglichkeit, diese Schwierigkeit zu beheben, ist von Friedrich angegeben worden, der infectionsschwache Bacillen in die arterielle Blutbahn einbrachte. Friedrich selbst sagt über diese Versuchsanordnung:

„Man könnte vielleicht hier einwenden, dass so eingeleitete Infectionen doch erst recht miliare Aussaat bedingen müssten. Das trifft auch für virulentes Material zu, ändert sich aber, wie eben ausgeführt, bei schwachvirulentem, je nach dem örtlichen Empfänglichkeitsgrad der verschiedenen Gewebe; man beobachtet an der Hand einer so gewählten Versuchstechnik vielmehr geradezu eine gewisse, der Infection mit schwachvirulenten Keimen eigene Gewebeselection, dergestalt, dass in einer ganzen Reihe von Organen das virulenzschwache Material nicht mehr zur Infection führt, während es an anderen Stellen noch dazu befähigt ist."

Die Technik ist nicht einfach. Besonders kommt es darauf an, Verletzungen der Vena jugularis und vor allem grössere Blutverluste zu vermeiden, die rettungslos zum Tode der Versuchstiere führen.

Ueber die Technik selbst ist alles Notwendige in der Arbeit von Friedrich und Nösske angegeben, auf die ich verweise.

Die Bakterien, mit denen ich arbeitete, waren in ihrer Virulenz ausserordentlich herabgesetzt, wie ich mich in Vorversuchen überzeugte. Sie entstammten einer Cultur, die sich schon in der 15. Generation be-



fand und nie durch ein Tier gegangen war. Ihre Virulenz war so herabgesetzt, dass eine Oese von ihr subcutan nur eine Erkrankung der regionären Drüsen beim Meerschweinchen, nicht aber eine allgemeine Erkrankung setzte.

Mit dieser Methode liessen sich, wie bei den Versuchen von Friedrich und Nösske, gewisse Organe nur äusserst selten inficieren. Zu diesen Organen gehört nicht nur die Milz, sondern auch die Lunge, während man, worauf auch Friedrich und Nösske hinweisen, einen guten Beweis für eine positive Impfung stets in der Entstehung einer tuberculösen Iritis hat.

Trotz aller Vorsichtsmaassregeln gingen doch eine ganze Anzahl von Kaninchen ein. Immerhin gelang es eine grössere Anzahl bis zum Ende zu beobachten.

Sämtliche Tiere erkrankten langsam, meist nicht vor 6 Wochen. Nur die tuberculöse Iritis war bereits vorher deutlich wahrnehmbar. 3 Monate nach dem Trauma wurden die Tiere getötet, falls sie nicht vorher starben.

Die Section ergab übrigens, dass trotz aller Vorversuche der Effect des Traumas nicht immer gleichartig gewesen war, denn in manchen Fällen waren die Verletzungen viel erheblicher als beabsichtigt. Möglicherweise haben die schwerer verletzten Tiere im Augenblick der Verletzung die Glottis geschlossen und dadurch den Effect des Traumas gesteigert. Diesen Verhältnissen sind besondere Versuche gewidmet, über die noch berichtet werden wird.

Versuchsprotokolle.

Versuch 1. Ein Kaninchen im Gewichte von 2110 g wird am 5. 4. mit 0,5 g einer Emulsion von einer schwachvirulenten Reincultur in die linke Carotis hinein nach Freilegung unter Narkose inficiert. Am 21. 4. erleidet das Tier ein schwaches Trauma durch den Contusionshammer an der linken Brustseite. Das Tier nimmt innerhalb von 14 Tagen nach der Infection 220 g ab. Dann bleibt das Gewicht constant, bis schliesslich das Tier 3 Monate nach dem Trauma, also am 20. 6., bei einem Gewichte von nur 1400 g getötet wird. Es bestand beiderseits eine ausgesprochene Iritis. Zahlreiche Tuberkelherde in den Nieren, zahlreiche Mesenterialdrüsen verdickt mit centraler Verkäsung; ausserdem bestand ein grosser verkäster Tuberkel in der Leber und ausgebreitete Muskeltuberculose. In den Lungen fanden sich mehrere Tuberkelherde mit Verkäsung. Von dem Trauma war nichts nachzuweisen. Es bestanden keinerlei Hämorrhagien und keine Pleuritis. Auf der vom Trauma betroffenen Seite war auf keinen Fall die Tuberculose ausgebreiteter als auf der anderen Seite.

In diesem Falle waren also, was durchaus nicht immer der Fall ist, die Lungen von der Tuberculose betroffen. Dabei war aber die traumatisierte Lunge keinesfalls schwerer erkrankt, als die andere.

Versuch 2. Ein Kaninchen im Gewichte von 2530 g wird am 8. 4. mit 0,5 g derselben Emulsion inficiert. Im Gegensatz zum ersten Versuch wird das Trauma wesentlich früher nach der Infection und zwar bereits am 12. 4. gesetzt. Das Trauma erfolgte gleichfalls mit dem Contusionshammer an der linken Brustseite. Das Tier nimmt dauernd ab und stirbt bereits am 28. 6. Das Gewicht betrug bereits beim Tode nur noch 1620 g. Die Section ergab, ausser einer ausgesprochenen Iritis, zahlreiche verkäste Drüsen, ferner zahlreiche kleine Tuberkel in der Leber, in den Nieren



und in den Muskeln. Von dem Trauma ist nichts nachzuweisen. Es besteht keine Pleuritis. Es finden sich in der Lunge nur spärliche käsige Herde und zwar vorwiegend auf der rechten Seite. Von einer Lokalisierung nach der Stelle des Traumas hin kann gar keine Rede sein.

Also auch in diesem Falle war der vom Trauma betroffene Teil der Lunge am allerwenigsten afficiert. Ein Einfluss des Traumas auf die Entwicklung der Tuberculose liess sich keinesfalls feststellen.

Versuch 3. Ein Kaninchen im Gewicht von 1780 g wird am 12. 4. mit 0,5 g derselben Emulsion inficiert. Dieses Tier wird von dem Contusionshammer in demselben Augenblick getroffen und zwar gleichfalls an der linken Brustseite, in der die Injection in die Carotis gemacht wird. Dieses hat zunächst keine erhebliche Gewichtsabnahme zu verzeichnen, nahm dann sogar 320 g zu. Vom 10. 5. ab begann es aber kachektisch zu werden und nahm sehr schlecht Futter. Es starb schliesslich mit einem Gewicht von nur 1230 g am 13. 6. Die Autopsie dieses Falles war besonders bemerkenswert, weil sich bei diesem Tiere deutliche Zeichen des Traumas befanden. Es bestand ein Einriss in der Pleura, eine nicht unerhebliche Hämorrhagie des linken Unterlappens und eine seröse linksseitige Pleuritis. Diese schweren Verletzungen sind wohl, wie schon hervorgehoben, durch Glottisverschluss während des Traumas entstanden, was deswegen wahrscheinlich ist, weil das Trauma im gleichen Augenblick erfolgte, in dem die Injection in die Carotis gemacht wurde und dadurch vielleicht eine besonders starke shockartige Wirkung bei dem Tiere ausgelöst wurde. Bei der Section ergibt sich ausser einer typischen Iritis noch folgender weiterer Befund: Die Leber hat zahlreiche kleinere bis hanfkorngrosse Herde, die zum Teil auch in der Tiefe liegen. Daneben sind einzelne graue Tuberkel sichtbar. In den Nieren mehrere verkäste Herde. Die Milz ist vergrössert und hat zahlreiche kleine Herde, sie ist mit der Niere verwachsen. Mesenterialdrüsen sämtlich geschwollen. Am Brusteingang mehrere vergrösserte, zum Teil käsige Lymphdrüsen. Die rechte Lunge ist in grossen Partien von miliaren Herden durchsetzt. Im Unterlappen findet sich eine ausgedehnte Verkäsung. In der linken Lunge sind nur einzelne kleine Knötchen von grauer Farbe nachweisbar. Im Unterlappen besteht eine ausgedehnte Hämorrhagie, von der bereits die Rede war.

Also auch bei diesem Tiere, bei dem Infection und Trauma zugleich erfolgte, liess sich nicht feststellen, dass etwa der tuberculöse Process von der traumatisierten Stelle aus seinen Ausgangspunkt genommen hatte, oder dass die vom Trauma betroffene Partie der Lunge irgendwie stärker erkrankt war. Das ist in diesem Falle um so bemerkenswerter, weil bei der Section der Umfang des Traumas noch festzustellen war, das überdies recht erheblich gewesen war.

Versuch 4. Ein Kaninchen im Gewicht von 2250 g wird am 10. 4. gleichfalls an der linken Brustseite von dem Contusionshammer betroffen und 2 Tage später durch die Carotis inficiert. Das Tier nimmt zunächst zu, wird dann aber krank, wird fressunlustig und stirbt am 20. 6. mit einem Endgewicht von 1540 g. Die Section ergab zahlreiche Tuberkel in der Niere, einige Herde in der Milz. Die Mesenterialdrüsen waren geschwollen, zum Teil verkäst. Die Lunge war vollkommen frei.

Bei diesem Tiere war also die Lunge überhaupt nicht tuberculös erkrankt.

Versuch 5. Dieser und der nächste Versuch galt der Frage, ob die Dinge möglicherweise anders liegen, wenn das Trauma vor der Infection gesetzt wird.

Ein Kaninchen im Gewicht von 1930 g wird am 14. 4. gleichfalls an der linken Brustseite von dem Contusionshammer getroffen. Das Tier war 2 Tage lang leicht



krank, fing dann aber wieder an sich zu erholen. Am 17. 4. wurde das Tier in derselben Weise wie die anderen Tiere hämatogen inficiert. Nachdem das Tier zunächst keinerlei Veränderungen gezeigt hat und sogar 200 g zugenommen hat, fängt es allmählich an zu verfallen und fressunlustig zu werden, stirbt aber nicht. Es wird 3 Monate nach dem Trauma am 14. 7. getötet. Die Section ergab Schwellung fast aller Drüsen, die zum Teil stark vergrössert sind. In der Leber ausgedehnte Herde, die Milz vergrössert, mit zahlreichen gelben infarktartigen Herden.

In beiden Pleurahöhlen etwas seröse Flüssigkeit. Beide Lungen enthalten miliare bis hirsekorngrosse Knötchen. Die trachealen Lymphdrüsen sind erbsengross. Von dem Trauma ist nichts nachzuweisen. Es besteht aber auch keine stärkere Erkrankung der linken Lungenseite, die von dem Trauma betroffen worden ist.

Versuch 6. Kaninchen im Gewicht von 2070 g wird am 14. 4. gleichfalls an der linken Brustseite getroffen. Auch dieses Tier schien 2—3 Tage krank zu sein. Es wurde ebenso wie das vorherige Tier am 17. 4. inficiert, lebte aber nur kürzere Zeit und starb bereits am 30. 6. Die Section ergab eine allgemeine miliare Tuberculose, bei der mehr oder weniger alle Organe betroffen waren. Auch in beiden Lungen fanden sich zahlreiche Herde. Ein Anhalt dafür, dass die verletzte linke Lunge primär erkrankt war, konnte durch nichts erbracht werden.

Also auch bei diesen beiden Tieren, bei denen das Trauma vor der Infection gesetzt war, konnte kein Anhaltspunkt dafür gefunden werden, dass die verletzte Lunge einen besonders günstigen Nährboden für die Entwicklung von Tuberkelbacillen ergab. Sie verhielt sich genau so wie alle anderen Organe.

Zusammenfassend lässt sich also über das Ergebnis dieser 6 Versuche sagen, dass eine Contusion des Brustkorbes nicht dazu geführt hat, an der verletzten Stelle die Entwicklung einer Tuberculose, die hämatogen gesetzt war, zu befördern, gleichgültig ob das Trauma vor, während oder nach der Infection entstand, ja gerade die Lunge war am allerwenigsten oder sogar garnicht von der Tuberculose betroffen.

Eine weitere Serie von Versuchen galt der Frage, ob etwa Tiere, bei denen es zu einer Platzruptur in der Lunge durch unausgeglichenen intrathoracalen Druck ohne gröbere äussere Contusionen gekommen war, ein anderes Verhalten zeigten.

Der plötzliche Glottisschluss, der die Voraussetzung eines unausgeglichenen intrathoracalen Druckes ist, kommt zustande, wenn mit dem Trauma eine plötzliche übergrosse Anstrengung verbunden ist, ferner aber auch, wenn auch im geringeren Masse, als Reflex, der durch Schreck oder Angst ausgelöst wird, wie man ja auch im Volksmunde sagt: es ist einem die Kehle plötzlich wie zugeschnürt gewesen. In der Tat zeigen auch alle die Fälle, bei denen es zu einer Platzruptur gekommen sein kann, zwei Merkmale: entweder war der Unfall mit einer ausserordentlichen Anstrengung verbunden, oder der Betroffene sah plötzlich mit unabwendbarer Gewalt das Trauma kommen. Andererseits kann man, wenn man viele Unfallfälle daraufhin untersucht, feststellen, dass eine Platzruptur nicht anzunehmen ist, wenn der Unfall einen Patienten betroffen hat, der „das Unglück vorher nicht kommen sah", also z. B. von hinten unerwarteter Weise verletzt wurde.

Es ist nun ausserordentlich schwierig, diese natürlichen Verhältnisse im Tierversuch nachzuahmen. Wenn es auch natürlich leicht gelingt, ein Versuchstier während des Traumas zu einer grossen Anstrengung zu zwingen, so sieht man doch nie, ob der Mechanismus bei den Tieren so



abgelaufen ist, wie man es erwartet hat und kann nichts über den Effect voraussagen. Noch viel schwieriger ist es, ein Tier durch Schreck zum Glottisverschluss zu bringen. Ja, es ist überhaupt zweifelhaft, ob der Glottisverschluss ein tierischer Reflex ist, oder nicht erst durch die Entwicklung der Vagusbahnen vom Menschen erworben ist.

Ich habe daher mein Ziel durch folgende Versuchsanordnung zu erreichen versucht:

Der Contusionshammer wurde so eingestellt, dass durch seine directe Wirkung keine gröbere Verletzung zustande kommen konnte. Gleichzeitig wurde aber dem Tiere eine breite Gummischlinge um den Hals gelegt. Diese Schlinge wurde in dem Augenblick, in dem das Tier von dem Hammer getroffen wurde, fest zugezogen. Dem Tiere wurde also für einen Augenblick die Kehle zugeschnürt. Dann wurde die Schlinge wieder gelockert.

Vorversuche überzeugten mich, dass die Communication der Lunge mit der Aussenluft durch die Schlinge vollkommen unterbrochen war, und dass die gesetzten Verletzungen viel stärker als bei den nicht strangulierten Tieren waren.

Die Verletzungen waren zum Teil so schwer, dass in diesen Vorversuchen nur wenige Tiere leben blieben. Meist fanden sich grosse Pleurarisse und tiefe Zerreissungen des Parenchyms. Schliesslich gelang es aber doch, wie gesagt, durch vorsichtige Einstellung des Hammers allzugrobe Verletzungen zu verhindern. Immerhin blieben nur 3 Tiere längere Zeit am Leben, die anderen erlagen ihren Verletzungen.

Versuch 1. Ein Kaninchen im Gewicht von 2350 g wird am 20. 4. mit 0,5 g einer Emulsion von einer schwachvirulenten Reincultur in die linke Carotis inficiert. Das Tier ist zunächst ganz munter, zeigt aber vom 14. 5. ab Zeichen der Infection. Das Tier wird am 15. 5. mit dem Contusionshammer links betroffen und gleichzeitig stranguliert. Unter allgemeiner Gewichtsabnahme und zunehmendem Marasmus stirbt das Tier am 10. 6. Die Section ergab tuberculöse Herde in den Nieren, der Milz und der Leber. Ausserdem starke Veränderungen in den Drüsen des Mesenteriums, die zum Teil verkäst waren. Bei der Oeffnung der Brusthöhle ergibt sich folgender Befund: Linksseitig Pleuritis. Die Pleura enthält etwa 1 Teelöffel trübseröser Flüssigkeit. Der linke Unterlappen ist auffallend stark pigmentiert und enthält central einen deutlichen Riss, in dem sich trübseröse Flüssigkeit befindet. In beiden Lungen, besonders aber im rechten Oberlappen befinden sich spärliche, kleine bis hanfkorngrosse Herde. Der linke Unterlappen, der von dem Trauma betroffen ist, ist keinesfalls in besonderem Grade afficiert.

Versuch 2. Ein Kaninchen im Gewicht von 1860 g wird am 26. 4. mit dem Contusionshammer links an die Brust geschlagen und gleichzeitig stranguliert. Das Tier, das die nächsten Tage etwas matt war, erholt eich wieder und wird am 4. 5. in die linke Carotis hinein mit derselben Emulsion inficiert. Dem Tiere ging es zunächst ganz leidlich, es nahm sogar 30 g zu, dann aber verfiel es vom 17. 5. ab und starb am 25. 5. Die Section ergab zahlreiche tuberculöse Herde in der Milz, in den Nieren, in der Leber, ausgedehnte Erkrankungen der Drüsen und beginnende Peritonitis. Die linke Pleura war scheinbar nicht geschädigt, aber in der linken Lunge fand sich ein etwa kirschkerngrosser Herd, in dem sich zertrümmertes Gewebe und blutig-nekrotische Masse vorfand. Bacillen liessen sich in dieser Höhle nicht nachweisen. In der ganzen Lunge fanden sich keine tuberculösen Veränderungen.

Versuch 3. Ein Kaninchen im Gewicht von 2270 g wird ebenfalls in die Carotis hinein am 28. 4. inficiert. Das Tier nimmt allmählich an Gewicht zu, fängt dann aber an krank zu werden. Am 26. 5. deutliche Schwellung der Inguinaldrüsen und deutliche Iritis beiderseits. Das Tier wird an diesem Tage von dem Contusionshammer betroffen und gleichzeitig stranguliert. Am 14. 6. stirbt dieses Tier. Es findet

sich ausser dem üblichen Befund in den verschiedenen Organen eine linksseitige Pleuritis. In der Pleurahöhle sind etwa $1^1/_2$ Teelöffel trübserösen Inhalts. Die linke Lunge selbst ist nicht verletzt. Es finden sich in beiden Lungen in gleichmässig verstreuter Weise zahlreiche kleine und grössere Herde. Die Hilusdrüsen sind geschwollen, zum Teil central verkäst.

Diese Versuche ergaben also folgendes: Auch bei den Tieren, bei denen es durch Glottisschluss zu gröberen Verletzungen (Pleurarissen, Parenchymzertrümmerungen) gekommen war, liess sich nicht feststellen, dass etwa diese verletzten Teile einen besonders günstigen Nährboden für Tuberkelbacillen abgegeben hatten. In zwei Fällen war die betroffene Lunge keinesfalls besonders erkrankt. Es liessen sich keine Anhaltspunkte dafür finden, dass von der durch das Trauma betroffenen Stelle die tuberculöse Disseminierung ausgegangen war. In einem Fall (Fall 2) war die verletzte Lunge überhaupt nicht tuberculös erkrankt.

Aus diesen Versuchen lassen sich natürlich für die menschlichen Verhältnisse kaum sichere Schlüsse ziehen, denn eine derartig grobe hämatogene Infection findet beim Menschen kaum statt und der Ablauf der Tuberculose, die Bildung von Abwehrstoffen und dergleichen mehr ist ein ganz anderer. Man muss nach alledem, was wir wissen, annehmen, dass der menschliche Körper im allgemeinen Immunstoffe aufbringt, um Bacillen zu entgiften, bevor sie ins Blut geschwemmt werden, es sei denn, dass in besonderen Fällen bei sehr grossen Massen des tuberculösen Virus der immunisatorische Apparat versagt. Wenn aber, wie diese Versuche zeigen, selbst tuberculöse virulente (allerdings schwachvirulente) Keime keine geeignete Vermehrungsstellen in der traumatisierten Lunge finden, dann muss man doch wohl voraussetzen, dass das noch viel weniger bei den avirulenten Keimen ist, die man bisweilen findet.

Die zweite Frage, die damit aufgetaucht war, war die: Wird etwa durch ein Trauma die Virulenz der im Blute kreisenden Bakterien gesteigert? Es musste also festgestellt werden, ob etwa die Bakterien bis zu dem Trauma unter einer Art von Atrepsie gelitten hatten und ob durch das Trauma das Wachstum und die Virulenz der Bacillen gefördert werden kann.

Zu diesem Zweck wurden zwei Versuchsreihen angestellt: Es wurde von den Tieren aus der ersten Versuchsanordnung bei der Section aus dem Herzen Blut entnommen und das Wachstum und die Virulenz dieser Bacillen studiert. In einer zweiten Versuchsanordnung wurden, weil sich möglicherweise die Bacillen im strömenden Blute anders als im erkrankten Gewebe verhalten könnten, Bacillen aus den kranken Organen, vor allen den Drüsen entnommen und deren Wachstumsverhältnisse und Virulenz gleichfalls beobachtet.

Die Virulenz der Bakterien wurde so geprüft, dass kleine Stückchen der verkästen Drüsen oder anderer Organe, in denen sich mikroskopisch Tuberkelbacillen nachweisen liessen, unter die Bauchhaut gebracht wurden. Es ergab sich dann regelmässig, dass die regionären Drüsen der Operationsstelle vergrössert und zum Teil verkäst waren. In den



käsigen Partien konnten Tuberkelbacillen im Ausstrich nachgewiesen werden. Eine tuberculöse Erkrankung der inneren Organe fand sich bei Meerschweinchen ebensowenig, wie es vor den Versuchen mit dieser Kultur der Fall gewesen war. Dabei war es gleichgültig, ob die entnommenen Teile von Tieren stammten, bei denen auch die Lunge tuberculös verändert war. In jedem Falle blieben die Meerschweinchen unverhältnismässig lange leben. Genau ebenso verhielten sich die Meerschweinchen, bei denen aus dem Herzen entnommenes Blut subcutan injiciert war. Einige Tiere schienen wohl einem anaphylaktischen Shock erlegen zu sein. Diejenigen aber, die am Leben blieben, zeigten nur locale Erkrankungen, nicht aber, wie man das sonst bei Meerschweinchen sieht, eine miliare Aussaat. Auch in der Kultur unterschieden sich die Bacillen in keiner Weise von dem Ausgangsmaterial. Eine Steigerung der Virulenz hat sicher nicht stattgefunden.

Zeigte sich also demgemäss, dass die Ursache einer manifesten tuberculösen Erkrankung der Lunge nach dem Trauma weder darin gesucht werden kann, dass in jedem Falle durch eine Parenchymzerreissung und eine Blutung eine besonders günstige Disposition geschaffen wurde, noch in dem Umstande, dass bis dahin schwachvirulente Tuberkelbacillen durch das Trauma giftiger wurden, so blieb die dritte Möglichkeit offen, dass durch das Trauma die Kampfmittel des Organismus gegenüber den Tuberkelbacillen herabgesetzt wurden.

Diese Frage bietet aber naturgemäss der experimentellen Bearbeitung die grösste Schwierigkeit. Denn wie die Dinge liegen, muss man annehmen, dass ein von einem Trauma Betroffener, bei dem eine Tuberculose manifest wird, bereits stark immunisiert war. Man müsste also, wenn man die natürlichen Verhältnisse experimentell nachahmen wollte, ein immunisiertes Tier durch ein Trauma schädigen. Nun sind aber bisher alle Versuche, kleine Laboratoriumstiere activ zu immunisieren, nicht geglückt. Auch mit dem von Friedmann beschriebenen Schildkrötenbacillus gelingt es nicht, wie Orth und Rabinowitsch[1]) nachgewiesen haben, Meerschweinchen zu immunisieren. Dagegen ergaben die Versuche von Orth und Rabinowitsch eine andere Möglichkeit für meine Versuchsanordnung. Es zeigte sich nämlich, dass die mit dem Friedmannschen Mittel vorbehandelten Tiere länger leben blieben, als die anderen nicht vorbehandelten und dass an deren Lungen phthisische Veränderungen auftraten, während bekanntlich inficierte und nicht derartig vorbehandelte Tiere ausschliesslich miliare Herde aufzuweisen pflegen. Dieses eigenartige Verhalten kann übrigens auch durch Vorbehandlung mit irgendwelchen andersartigen Tuberkelbacillen erzeugt werden, wie das z. B. v. Behring, Bartel, Weber u. a. gezeigt haben. Die phthisische Veränderung der Lunge ist also, wenn auch die Länge der Krankheitsdauer zu ihrem Entstehen notwendig ist, eine Folge der Vorbehandlung.

1) Orth und Rabinowitsch, Tuberculosestudien. Virchows Arch. Bd. 190. Beiheft.



Orth sagt über diesen Punkt: „So bereit ich also bin, anzuerkennen, dass für die Entstehung der phthisischen Veränderungen in den Lungen die Krankheitsdauer eine wesentliche Rolle spielt, so wenig kann ich doch zugeben, dass durch die Chronicität des Processes dieser Befund allein sich erklären lasse, sondern ich halte auch heute noch die Annahme, für welche ich in der Medicinischen Gesellschaft eingetreten bin, für berechtigt, dass nämlich die Vorbehandlung bei diesem Resultat nicht unbeteiligt ist."

Meine Versuchsanordnung musste demgemäss so eingerichtet werden, dass die Tiere — und zwar Meerschweinchen — mit einem andersartigen Bacillenstamm vorbehandelt und dann mit menschlichen Tuberkelbacillen inficiert wurden. Diese Tiere wurden einem Trauma ausgesetzt und zwar teils vor der Infection mit den menschlichen Tuberkelbacillen, teils nach der Infection. Es musste dann festgestellt werden, ob bei genügend langer Lebensdauer die betroffenen Tiere trotz des Traumas phthisische Veränderungen an den Lungen zeigten oder ob sich trotz genügend langer Lebensdauer nur miliare Ausstreuungen nachweisen liessen.

Zur Vorbehandlung wurde von mir nach einigen Vorversuchen nur ein Schildkrötenbacillenstamm verwandt, weil die Vorbehandlung mit einer derartigen Cultur am besten Vergleiche mit den Arbeiten von Libbertz und Ruppel und von Orth und Rabinowitsch gestatten. Die Infection der Tiere geschah mit 5 mg einer für Meerschweinchen virulenten Cultur und zwar in allen Fällen intraperitoneal. Das Trauma wurde gleichfalls mit dem Contusionshammer gesetzt. Nach dem Trauma waren die Tiere immer einige Tage krank. Mehrere Tiere erlagen auch dem Trauma. Der Zeitpunkt, in dem das Trauma gesetzt wurde, wurde verschieden gewählt. Es wurde zum Teil nach der Vorbehandlung gesetzt. Das Ergebnis dieser Versuche ist in Serie I wiedergegeben. Zum Teil wurde das Trauma vor der Vorbehandlung gesetzt. Das Ergebnis dieser Versuche findet sich in Serie II. Schliesslich wurde das Trauma bei einigen Tieren nach der Vorbehandlung und nach der Infection gesetzt (Serie III). Dabei wurden die Zeitintervalle zwischen Trauma, Vorbehandlung und Infection möglichst verschieden gewählt. So liegen z. B. zwischen Infection und Trauma bei Versuch 6 11 Tage, bei Versuch 7 nur 3 Tage. Zu jedem Tiere gehörten 2 Controlltiere. Das eine Controlltier war gleichfalls vorbehandelt und dann inficiert, blieb aber vom Trauma verschont, während das andere Controlltier nicht vorbehandelt, dagegen ebenso inficiert und vom Trauma betroffen wurde wie das Versuchstier.

Wie bereits gesagt, haben sehr viele Tiere die Versuche nicht überlebt und erlagen dem Trauma. Immerhin konnten 7 Tiere mit den dazugehörigen Controlltieren bis zum Schlusse beobachtet werden.

Das Ergebnis der Versuche findet sich in folgendem Protokoll.

Serie I.

Versuch 1. 17. 3. Vorbehandeltes Tier erleidet das Trauma. — 25. 3. Infection. — 18. 8. Das Tier stirbt. Section ergibt keine phthisischen Veränderungen der Lunge, sondern nur miliare Aussaat.



Controlltier 1. 25. 3. Das Tier, das gleichfalls vorbehandelt war, wird inficiert. — 28. 8. Das Tier stirbt. Section ergibt charakteristische phthisische Veränderungen der Lunge.

Controlltier 2. 17. 3. Trauma. — 25. 3. Infection. — 3. 8. Das Tier stirbt. Section: Miliare Tuberculose aller Organe, auch der Lunge.

Versuch 2. 24. 3. Vorbehandeltes Tier erleidet das Trauma. — 28. 3. Infection. — 30. 8. Das Tier stirbt. Section ergibt nur eine einzige kleine Caverne mit käsiger Wandung, in der sich weiche Massen befinden, sonst nur miliare Tuberkel.

Controlltier 1. 28. 3. Das vorbehandelte Tier wird inficiert. — 3. 9. Das Tier stirbt. Section ergibt, soweit die Lungen in Betracht kommen, ausser zahlreichen miliaren Herden grosse verkäste Abschnitte beiderseits. Der Käse ist erweicht, so dass nach seiner Entfernung eine Höhle zutage tritt. Ausserdem zahlreiche vergrösserte, zum grossen Teil verkäste Lymphdrüsen.

Controlltier 2. 24. 3. Trauma. — 28. 3. Infection. — 7. 8. Das Tier stirbt. Miliare Tuberculose in allen Organen, auch in der Lunge.

Serie II.

Versuch 3. 3. 3. Trauma. — 6. 3. Beginn der Vorbehandlung. — 15. 3. Intraperitoneale Infection. — 28. 8. Das Tier stirbt. Ausser zahlreichen tuberculösen Herden in allen Organen findet sich an den Lungen folgender Befund: In beiden Lungen mehrere unregelmässig geformte, von käsigen Massen umgebene Cavernen. Ausserdem zahlreiche käsige Herde, mehrere pleurale und subpleurale Knötchen.

Controlltier 1. 6. 3. Beginn der Vorbehandlung. — 15. 3. Intraperitoneale Infection. — 9. 9. Das Tier stirbt. Ausgedehnte phthisische Veränderungen in beiden Lungen.

Controlltier 2. 3. 3. Trauma. — 15. 3. Intraperitoneale Injection. — 30. 7. Das Tier stirbt. Keine phthisischen Veränderungen in den Lungen, sondern nur zahlreiche miliare Knoten.

Versuch 4. 5. 3. Trauma. — 8. 3. Beginn der Vorbehandlung. — 17. 3. Intraperitoneale Infection. — 10. 9. Das Tier stirbt. Keine phthisischen Veränderungen in den Lungen, sondern nur miliare Herde.

Controlltier 1. 8. 3. Beginn der Vorbehandlung. — 17. 3. Intraperitoneale Infection. — 10. 9. Das Tier wird getötet. Charakteristische phthisische Veränderungen in der linken Lunge. Auch rechts zwei käsige Einschmelzungsherde.

Controlltier 2. 5. 3. Trauma. — 17. 3. Intraperitoneale Infection. — 10. 6. Das Tier stirbt. Zahlreiche miliare Herde in beiden Lungen.

Versuch 5. 5. 3. Trauma. — 6. 3. Beginn der Vorbehandlung. — 17. 3. Intraperitoneale Infection. — 3. 9. Das Tier stirbt. Keine phthisischen Veränderungen, sondern nur zahlreiche miliare Herde.

Controlltier 1. 6. 3. Beginn der Vorbehandlung. — 17. 3. Intraperitoneale Infection. — 3. 9. Das Tier wird getötet. Charakteristische phthisische Veränderungen in beiden Lungen.

Controlltier 2. 5. 3. Trauma. — 17. 3. Intraperitoneale Infection. — 28. 4. Das Tier stirbt. Keine phthisischen Veränderungen, sondern nur miliare Herde.

Serie III.

Versuch 6. 2. 3. Vorbehandlung. — 10. 3. Intraperitoneale Infection. — 21. 3. Trauma. — 30. 8. Das Tier stirbt. Keine phthisischen Veränderungen, sondern nur zahlreiche miliare Herde in beiden Lungen.



Controlltier 1. 2. 3. Vorbehandlung. — 10. 3. Intraperitoneale Infection. — 5. 9. Das Tier wird getötet. Zahlreiche charakteristische phthisische Einschmelzungsherde in beiden Lungen.

Controlltier 2. 10. 3. Intraperitoneale Infection. — 21. Trauma. — 10. 5. Das Tier stirbt. In beiden Lungen zahlreiche miliare Herde ohne Einschmelzungsprocesse.

Versuch 7. 5. 3. Vorbehandlung. — 12. 3. Intraperitoneale Infection. — 15. 3. Trauma. — 4. 9. Das Tier stirbt. — Nur miliare Herde in beiden Lungen, keine phthisischen Veränderungen.

Controlltier 1. 5. 3. Vorbehandlung. — 12. 3. Intraperitoneale Infection. — 4. 9. Das Tier wird getötet, beiderseits Lungenphthise.

Controlltier 2. 12. 3. Intraperitoneale Infection. — 15. 3. Trauma. — 24. 4. Das Tier stirbt. Miliare Herde in beiden Lungen.

Diese Versuche ergaben also folgendes: Bei den vorbehandelten und inficierten, aber nicht vom Trauma betroffenen Tieren, also bei sämtlichen Controlltieren Nr. 1 ergab sich, wie das von Orth und Rabinowitsch beschrieben worden ist, dass sie länger als die nicht vorbehandelten Tiere lebten, und dass sie durchgehend phthisische Processe in den Lungen aufwiesen. Bei den nicht vorbehandelten Tieren, die aber von einem Trauma betroffen waren (Controlltiere Nr. 2), lagen die Verhältnisse wie bei den Kaninchen mit hämatogener Infection. Es bestand eine typische miliare Aussaat, ohne dass das Trauma den Ablauf der Tuberculose irgendwie beeinflusst hätte. Bei den eigentlichen Versuchstieren aber, d. h. also bei den Tieren, die vorbehandelt und von einem Trauma betroffen waren, zeigte sich folgendes: In 5 Fällen fanden sich keine phthisischen Veränderungen, wie man das eigentlich erwarten musste, sondern nur miliare Herde. In einem Falle (Versuch 2) fand sich nur eine einzige kleine Caverne ausser miliaren Tuberkeln, und nur in Fall 3 waren mehrere von käsigen Massen umgebene Cavernen und käsige Herde in beiden Lungen nachzuweisen. Die Tiere zeigten also in der Mehrzahl der Fälle (fünfmal) ein Verhalten, als ob sie nicht vorbehandelt worden wären. Dabei war es ganz gleichgültig, ob das Trauma vor oder nach der Vorbehandlung oder nach der Infection gesetzt war. In jedem dieser fünf Fälle fehlten die charakteristischen phthisischen Veränderungen.

Nun haben Orth und Rabinowitsch wiederholt darauf hingewiesen, dass für die Entstehung der phthisischen Veränderungen in den Lungen die Vorbehandlung zwar das wichtigste ist, dass aber auch die Krankheitsdauer eine wesentliche Rolle spielt, d. h. die Lungenschwindsucht kann sich nur entwickeln, wenn die Tiere überhaupt lange genug am Leben bleiben. Die von mir beobachteten vorbehandelten Tiere, die von einem Trauma betroffen waren, haben sehr lange, zum Teil 150, ja sogar 186 Tage gelebt. Das ist eine Zeit, in der sich eine Lungenschwindsucht reichlich entwickeln kann, wie wir aus den Versuchen von Orth und Rabinowitsch wissen. Es ist aber, wie gesagt, trotzdem nicht zur Phthise gekommen.

Es geht also aus meinen Versuchen hervor, dass die Neigung zur Lungenschwindsucht, die durch die Vorbehandlung begünstigt wird, nicht



vorhanden ist, sobald die Tiere durch ein Trauma betroffen werden, dass der Effect der Vorbehandlung durch ein Trauma ausserordentlich herabgesetzt wird. Das kann also doch nichts anderes heissen, als dass die Resistenz der Tiere gegen die tuberculöse Infection, die durch die Vorbehandlung erhöht worden ist, durch das Trauma wieder herabgemindert worden ist.

Nun hat sich aber gezeigt, dass Resistenzherabsetzung und Minderung der Giftempfindlichkeit Vorgänge sind, die durchaus nicht parallel gehen (Deycke und Much). Much und Leschke konnten auch zeigen, dass sie zwar Tiere mit einer Säureaufschliessung von Tuberkelbacillen weitgehend immunisieren konnten, dass diese Tiere aber trotzdem in hohem Grade tuberculinempfindlich geblieben waren. Neuerdings hat auch Klopstock[1]) nachweisen können, dass zwar monatelange Vorbehandlung mit Tuberculin die Resistenz von Meerschweinchen gegenüber der experimentellen Tuberculoseinfection in keiner Weise herabsetzt, dass aber derartig vorbehandelte und später inficierte Tiere eine wesentlich herabgesetzte Tuberculinempfindlichkeit haben, ja sie wird sogar unter Umständen vollkommen aufgehoben.

Es musste also festgestellt werden, ob ein Trauma nicht nur die Resistenz, sondern auch die Giftempfindlichkeit herabsetzt:

Die Tuberculinempfindlichkeit ist nach bewährter Methode von mir dadurch geprüft worden, dass die vorbehandelten Tiere auf der Höhe der Infection eine subcutane Injection von 1 ccm Tuberculin erhielten, der nicht vorbehandelte tuberculöse Tiere innerhalb 2 mal 24 Stunden erliegen.

Die Tiere wurden durch viele Wochen hindurch regelmässig jede Woche mit 1 ccm Tuberculin subcutan vorbehandelt, sodass sie z. T. im ganzen bis zu 19 ccm Tuberculin bekommen haben. Etwa 2 Wochen später erfolgte die Infection. Das Trauma wurde teils während, teils unmittelbar nach der Vorbehandlung gesetzt. Nach der Infection konnten die Tiere nicht verletzt werden, weil sie ja gleichzeitig auf der Höhe der Infection die entscheidende event. tödliche Tuberculineinspritzung bekommen mussten und es sich dann nicht entscheiden liess, ob sie dem Trauma oder der Tuberculininjection erlegen waren.

Versuch 1. Meerschweinchen wird vom 11. 3 bis 3. 6. vorbehandelt. Trauma am 5. 6. Infection am 17. 6. Am 1. 7. Injection von 1 ccm Tuberculin. Exitus am 2. 6.

Versuch 2. Meerschweinchen wird vom 13. 3. bis 27. 3. vorbehandelt und erleidet am 31. 3. das Trauma. Fortsetzung der Vorbehandlung am 4. 4. bis 6. 6. Am 20. 6. Infection. Am 6. 7. Injection von 1 ccm Tuberculin. Exitus am 7. 7.

Versuch 3. Vorbehandlung vom 18. 3. bis 15. 4. Am 18. 4. Trauma. Fortsetzung der Vorbehandlung am 25. 4. bis 27. 6. 8. 7. Infection. 24. 7. Injection von 1 ccm Tuberculin. Exitus am 25. 7.

Versuch 4. Meerschweinchen wird am 26. 3. vorbehandelt, erhält im ganzen bis zum 29. 7. 19 ccm Tuberculin. Am 4. 8. Trauma. Am 8. 8. Infection, am 22. 8. Injection von 1 ccm Tuberculin. Exitus am 24. 8.

1) Felix Klopstock, Ueber die Wirkung des Tuberculins auf tuberculosefreie Meerschweinchen und den Ablauf der Tuberculose am tuberculinvorbehandelten Tier. Diese Zeitschr. Bd. 13.



Versuch 5. Meerschweinchen wird vom 2. 4. bis 7. 5. mit 6 ccm Tuberculin vorbehandelt. Am 14. 5. Trauma. Vom 21. 5. bis 23. 7. Fortsetzung der Vorbehandlung. Am 30. 7. Infection. Am 13. 8. Injection von 1 ccm Tuberculin. Exitus am 14. 8.

Eine grössere Anzahl von Tieren starb während der Versuche und konnte nicht bis zu Ende beobachtet werden. Immerhin zeigen schon diese 5 Versuche deutlich, dass die vom Trauma betroffenen Tiere sich anders als nicht verletzte in gleicher Weise behandelte Tiere verhalten. Während die in gleicher Weise behandelten, aber nicht von einem Trauma betroffenen Tiere in der Mehrzahl der Fälle nicht einer Injection von 1 ccm Tuberculin erlagen (Klopstock), zeigten die traumatisierten Tiere ein Verhalten, als ob sie nicht vorbehandelt wären: sie erlagen sämtlich der letalen Dosis Tuberculin innerhalb 2 mal 24 Stunden. Die Vorbehandlung war also durch das Trauma wirkungslos geworden, die Giftempfindlichkeit war trotz der Vorbehandlung nicht herabgesetzt.

Alle diese Versuche, sowohl die, die sich auf die Beeinflussung der Resistenz als auch die, die sich auf die Beeinflussung der Tuberculinempfindlichkeit beziehen, zeigen, dass die Kampfmittel des Organismus gegenüber den Tuberkelbacillen durch ein Trauma ausserordentlich erschüttert werden.

Es lag nun die Frage nahe, welches der vielen Kampfmittel, mit denen der Organismus sich gegen die Tuberculose wehrt, am meisten betroffen wird.

Diese ausserordentlich wichtige Frage ist, soweit die tuberculöse Infection in Betracht kommt, noch gar nicht beantwortet worden, wie ja überhaupt dieses ganze Problem bisher wenig exact bearbeitet worden ist. Dagegen liegen für andere bacilläre Infectionen zahlreiche Arbeiten vor. Ich verweise auf die Literatur bei Trommsdorff[1]).

Trommsdorff selbst hat wichtige Untersuchungen angestellt, deren Ergebnisse von ihm wie folgt zusammengefasst worden sind:

„Man kann bei Meerschweinchen, deren Resistenz auf verschiedene Art herabgesetzt ist, beobachten eine Herabsetzung:

1. der Bewegungs- und Fressfähigkeit der Leukocyten;
2. der Regeneration der Alexine;
3. der Fähigkeit des Organismus, specifische Schutzstoffe zu bilden.

In diesen drei Momenten haben wir wichtige allgemeine Charakteristica der Resistenzherabsetzung, ohne dass wir damit jedoch das Wesen der Resistenzherabsetzung gekennzeichnet zu haben beanspruchten."

Leider ist es nicht möglich, die grosszügigen Versuchsanordnungen von Trommsdorff auf tuberculöse Meerschweinchen zu übertragen, ja man kann nicht einmal mit Teilergebnissen Parallelen ziehen. Es ist auch nicht möglich festzustellen, ob etwa, was sehr wichtig wäre, die durch Complementablenkung nachweisbaren Antistoffe bei verletzten tuberculösen Meerschweinchen ein abweichendes Verhalten zeigen, weil Klopstock nachgewiesen hat, dass u. a. das Verhalten der durch Complementablenkung nachweisbaren Antistoffe bei Tieren, die mit Tuberculin vor-

1) R. Trommsdorff, Experimentelle Studien über die Ursachen der durch verschiedene Schädlichkeiten bedingten Herabsetzung der natürlichen Widerstandsfähigkeit gegen Infectionen. Arch. f. Hyg. Bd. 59.



behandelt und dann inficiert waren, genau so wie bei nicht vorbehandelten Tieren waren. Es fehlt also an Vergleichswerten. Nur ein einziger Component schien mir der Untersuchung zugänglich zu sein, nämlich das Verhalten der Opsonine.

Dass eine durch Mangel an Opsoninen bedingte Insufficienz der phagocytären Abwehrvorrichtungen des Organismus zur Erklärung gesteigerter Krankheitsdisposition in besonderem Maasse heranzuziehen ist, wird u. a. auch von Paul Th. Müller hervorgehoben. Bemerkenswert ist auch, dass nach den Untersuchungen von Kössler und Neumann in der Schwangerschaft, die ja bekanntlich eine gewisse Prädisposition für den Ausbruch tuberculöser Processe schafft, der opsonische Index besonderen Schwankungen unterworfen ist. Er ergab nur bei 48 pCt. der untersuchten Frauen normale Werte, während sich bei gesunden, nicht tuberculoseverdächtigen Menschen etwa 87 pCt. normale Indices zu finden pflegen.

Ich habe daher Untersuchungen begonnen, die feststellen sollten, wie weit der opsonische Index durch Traumen beeinflusst wird. Leider habe ich diese Untersuchungen frühzeitig abbrechen müssen, weil infolge des Krieges die Arbeiten in meinem Laboratorium ein jähes Ende fanden. Ich kann aber schon jetzt, ohne genaue Zahlen angeben zu können, feststellen, dass durch ein ausreichendes Trauma der opsonische Index sicherlich beeinflusst wird. Es kommt durch ein derartiges Trauma zu einer Verminderung der Opsonine. Ob diese Verminderung ausreicht, um alle anderen von mir beobachteten Tatsachen zu erklären, entzieht sich vorläufig noch meiner Beurteilung, erscheint aber durchaus möglich.

Wenn also, wie es durch unzählige klinische Beobachtungen erwiesen ist, in der Tat ein Zusammenhang zwischen Trauma und Lungentuberculose besteht, so liegen die Dinge nach diesen Untersuchungen nicht so, dass an der vom Trauma betroffenen Stelle besonders günstige Wachstumsbedingungen für Tuberkelbacillen geschaffen werden, und dass von dieser Stelle aus die Ueberschwemmung des Organismus mit dem Virus ihren Ausgangspunkt nimmt, noch so, dass bis dahin avirulente Bacillen durch das Trauma virulent werden, sondern so, dass das Trauma die Resistenz des Körpers gegen die Infection herabsetzt. Es ist daher ganz gleichgültig, an welcher Stelle der Körper von dem Trauma betroffen wird — es muss nur ein Trauma sein, das genügend gross ist. Die Verhältnisse liegen also genau so, wie sie bei so vielen anderen schädlichen Einwirkungen auf den Organismus bekannt sind: Erkältung, Hunger, Ermüdung usw. schädigen nicht eine bestimmte, zunächst betroffene Organgruppe, sondern setzen, wie wir es ja hinreichend aus der täglichen Erfahrung wissen, die Resistenz des gesamten Organismus herab.

Für die Begutachtungspraxis ergibt sich hieraus, dass eine Lungentuberculose sehr wohl durch ein Trauma manifest werden kann, das gar nicht den Thorax betroffen hat, und dass auch periphere Verletzungen — soweit alle anderen Bedingungen zutreffen — durchaus imstande sein können, eine Lungentuberculose auszulösen.



Zusammenfassung.

1. Auch mehrere, zum Teil besonders überzeugende, von mir beobachtete Fälle beweisen aufs Neue, dass ein Zusammenhang zwischen Trauma und Lungentuberculose besteht.

Zur Analyse dieser und zahlreicher anderer klinischer Fälle sind Tierversuche angestellt worden, die folgendes ergaben:

2. Die Contusion des Brustkorbes führte nicht dazu, dass sich an der verletzten Stelle eine Tuberculose, die hämatogen gesetzt war, entwickelte, ja gerade die Lunge war unter Umständen am allerwenigsten oder gar nicht von der Tuberculose betroffen.

3. Auch bei Tieren, bei denen es durch Glottisschluss zu gröberen Verletzungen gekommen war, liess sich nicht feststellen, dass etwa die verletzten Teile einen besonders günstigen Nährboden für im Blute kreisende Tuberkelbacillen abgegeben hatten. Es liessen sich keine Beweise dafür bringen, dass von der durch das Trauma betroffenen Stelle die tuberculöse Disseminierung ausgegangen war.

4. Im Blute kreisende Bakterien werden durch ein Trauma weder in ihrer Virulenz gesteigert, noch in ihrem Wachstum beeinflusst.

5. Dagegen zeigte sich, dass ein Trauma nicht nur die Resistenz von Tieren gegen die tuberculöse Infection herabsetzt, sondern auch die durch Vorbehandlung mit Alttuberculin geschaffene Minderung der Giftempfindlichkeit aufhebt. Die Kampfmittel des Organismus gegenüber den Tuberkelbacillen werden also durch ein Trauma ausserordentlich erschüttert.

6. Wahrscheinlich werden von den Kampfmitteln des Organismus ganz besonders die Opsonine betroffen, die durch ein Trauma vermindert werden.

7. Der Zusammenhang zwischen Trauma und Tuberculose, der zweifellos besteht, ist also nicht darin zu suchen, dass für die Entwickelung der Tuberculose an der Stelle des Traumas besonders günstige lokale Bedingungen geschaffen werden, sondern in der Herabsetzung der Resistenz des Körpers gegen die Infection. Es ist daher klinisch und für die Begutachtungspraxis gleichgültig, an welcher Stelle der Körper vom Trauma betroffen wird: ein Trauma an irgend einer Stelle des Körpers kann, wenn alle anderen Vorbedingungen gegeben sind, die Resistenz herabsetzen und eine bis dahin latente Tuberculose mobilisieren.



XVII.

Ueber Vaccinetherapie des Typhus abdominalis, insbesondere den Fornetschen Impfstoff und 14 damit behandelte Fälle im Bürgerhospital in Saarbrücken.

Von

Albrecht Mertz,

früherem Assistenten der Anstalt.

(Hierzu Tafeln VIII—X.)

Der Versuch einer specifischen Therapie des Typhus abdominalis wurde, schon 10 Jahre nach der Entdeckung seines Erregers durch Eberth, im Jahre 1890 von E. Fränkel unternommen, der nach entsprechenden Tierversuchen kleine Mengen bei 60° abgetöteter Typhusbacillen den Patienten subcutan einspritzte. Trotz der von Fränkel und nachfolgend auch anderen angegebenen guten Erfolge ist diese Therapie bis in die letzten Jahre nur in vereinzelten Fällen angewandt worden. Dies ist sowohl durch die sehr unangenehmen Nebenwirkungen der älteren Typhusimpfstoffe, als auch später durch die von Wrigth aufgestellte Theorie der negativen Phase zu erklären, ferner durch die Befürchtung, die Geimpften zu Bacillenträgern zu machen oder unter Umständen bei ihnen Darmblutungen hervorzurufen (hierüber später noch einiges mehr).

Eine ganz andere von Jahr zu Jahr steigende Verbreitung hat dagegen die prophylaktische Typhusimpfung gewonnen. Nachdem zuerst Beumer und Peiper die Möglichkeit der Immunisierung von Tieren mit lebenden, darnach Chantemesse und Widal mit abgetöten Typhusbacillen dargetan hatten, führte als erster Wright die Schutzimpfung am Menschen mit bei 60° abgetöteten Typhus-Bouillonculturen aus. Ungefähr gleichzeitig veröffentlichten Pfeiffer und Kolle ihre hierfür grundlegenden Arbeiten über Typhusschutzimpfungen am Menschen mit bei 60° abgetöteten Aufschwemmungen von Agarculturen. Anschliessend an ihre Arbeiten über Baktericidie konnten sie nachweisen, dass der baktericide Titer der Geimpften 11 Tage nach Injection 0,075 bis 0,1 gegen 0,03 bis 0,5 nicht geimpfter Versuchspersonen betrug; der Agglutinationstiter erhöhte sich von 1 : 10 auf 1 : 500 bis 1 : 1000. Ein grosser Nachteil war aber die starke locale Entzündungsreaction an der Injectionsstelle, die mit Temperaturerhöhung bis auf 39°, Kopfweh, Schwindelgefühl, Frösteln und überhaupt allgemeinem Unbehagen vergesellschaftet war. Erst nach 48 Stunden waren diese Erscheinungen wieder zurückgegangen. Da diese Impfungen in kurzen Intervallen mit steigender Dosis wiederholt werden sollten, waren diese Nebenerscheinungen besonders unerwünscht. Die gleichen unangenehmen Begleiterscheinungen zeigten sich auch bei den Impfungen nach Wrights Verfahren.

Immerhin lauteten die Berichte über die Erfolge solcher Schutzimpfungen so günstig, dass trotz der Nebenwirkungen die prophylaktische



Typhusimpfung eine sehr ausgedehnte Anwendung fand, namentlich unter den englischen Truppen in Indien, dann bei der amerikanischen Armee und auch bei französischen Kolonialtruppen. Mit dem neueren Russelschen Impfstoff z. B. sind in der amerikanischen Armee so ausgezeichnete Resultate erzielt worden, dass seit Juni 1911 die Impfung für die Armee obligatorisch gemacht worden ist und zwar mit dem Erfolge, dass nach den betreffenden Statistiken der Typhus in der Armee trotz häufig ungünstiger äusserer Verhältnisse fast ganz geschwunden ist. Nicht so günstig freilich sind die Erfahrungen, die nach Pfeiffer und Kolles Verfahren mit der Impfung der deutschen Truppen im südwestafrikanischen Feldzuge erzielt wurden. Immerhin wiesen die Geimpften nur etwa knappe $^2/_3$ der Morbidität der Nichtgeimpften auf und überdies war auch der günstige Einfluss der Impfung bei gleichwohl ausgebrochener Krankheit durch leichteren Verlauf erkennbar.

Inzwischen sind hunderttausende von Menschen der prophylaktischen Impfung unterworfen worden und von allen Seiten liegen ausführliche Statistiken über die ganz auffällige Minderung der Morbidität und Mortalität vor ($^1/_3$ bzw. $^1/_6$ gegen die unter gleichen Verhältnissen nicht Geimpften der englischen Statistiken aus verschiedenen Erdteilen).

Hand in Hand mit dieser stetig sich mehrenden Verbreitung der prophylaktischen Impfung gingen natürlich Versuche, die ungünstigen Nebenwirkungen möglichst einzudämmen. Nach experimenteller Erfahrung ruft immer die Injection gekochter Bacillen stärkste Reaction ohne nachfolgende Immunität hervor, dagegen die Injection lebender Bacillen (die freilich zur praktischen Impfung nicht verwendbar sein dürfte) keine Reaction mit starker Immunität. Dies legte den Schluss nahe, dass die zur Abtötung der Bacillen bei den Impfstoffen angewandte Hitze die Denaturierung des Bacilleneiweisses zur Folge hatte. Wie die Erfahrung lehrte, bietet die Herabsetzung der Temperatur um wenige Grad, von 60° auf 56°, neuerdings 53°, den Vorteil einer wesentlichen Minderung der localen und allgemeinen Reaction. So finden wir dann auch bei den neueren Vorschriften zur Bereitung von Typhusvaccinen zwecks Vermeidung solcher Eiweissdenaturierung und auch damit ev. Schädigung der antigenen Eigenschaften vielfach niedere Temperaturen bei der Abtötung der Typhusbacillen, wie bei Leishman, Russel, Fornet und dem im gegenwärtigen Feldzug bei unsern Truppen verwandten Impfstoff, teils durch Abtötung durch Aether, wie in dem in Frankreich viel benutzten Impfstoff von Vincent, der im übrigen statt einer Aufschwemmung von Typhusbacillenleibern ein Autolysat solcher darstellt. Auch die Abtötung der Culturen durch ultraviolette Strahlen (bei Renaud) und Schütteln mit Galaktose (bei Levy) ist angewandt worden. (Nach Friedberger und Moreschi lassen sich zwar die localen Nebenerscheinungen ganz wesentlich mindern durch intravenöse Injection, doch ist dies Verfahren an Kranken schwer anzuwenden und erfordert erst recht eine so peinliche Controlle auf Sterilität, dass es zu Massenimpfungen gänzlich ungeeignet ist.)

Ob seiner guten Wirkung und geringen Reizerscheinungen wird neuestens der Impfstoff von Besredka empfohlen, der zwar lebende,



aber durch specifisches Serum sensibilisierte Typhusbacillen enthält. Diese agglutinierten und wieder aufgeschwemmten Bacillenkörper beladen sich dabei gleichzeitig mit den Immunstoffen, die auf diese Weise also ebenfalls dem Patienten zugeführt werden. Besredkas Vorgehen stellt eine Art Vereinigung von activer und passiver Immunisierung dar, ein Serumvaccin, wie dies auch zuerst durch Petruschky mit seinem Typhoin und später von Chantemesse und Castellani befürwortet und in ähnlicher Weise durch gleichzeitige Serumtherapie neben der Vaccination versucht worden ist. Nähere Versuche stehen hier noch aus, dagegen ist die theoretische Forderung dieses gleichzeitigen activen und passiven Immunisierens nicht mehr zutreffend, nachdem praktisch die negative Phase, die hierzu Veranlassung war, in allen neuerdings beobachteten Fällen ohne Bedeutung blieb. Gegen Besredkas in letzter Zeit stark propagierten Impfstoff selbst bestehen aber doch sehr ernste Bedenken. Die Frage, ob bei der Einverleibung doch immerhin noch lebender Typhusbacillen nicht Allgemeininfection hervorgerufen werden kann, ist trotz Besredkas und seiner Anhänger gegenteiliger Ansicht noch nicht entschieden. Für Massenimpfungen jedenfalls erscheint sein Impfstoff ungeeignet, da dabei eine scharfe Ueberwachung des Geimpften nicht möglich ist.

Auf die reine Serumtherapie des Typhus abdominalis einzugehen, liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit. Von dem in Deutschland noch kaum zur Anwendung gekommenen antitoxischen Serum von Chantemesse liegen gute Berichte über behandelte Krankheitsfälle vor, der Anwendung in grösserem Massstabe stehen aber Schwierigkeiten der Herstellung und hoher Preis entgegen. Von R. Kraus (Buenos Aires) ist ebenfalls ein antitoxisches Pferdeserum angegeben worden, dessen Wirkung nach vom Verfasser citierten Krankengeschichten namentlich gegen die wohl allgemein als toxisch aufzufassenden Allgemeinerscheinungen der Typhuskranken kaum bestreitbar ist. (Es sei aber hier doch bemerkt, dass die Ansichten der Autoren noch sehr geteilt sind, ob die Typhusendotoxine als eigentliche Toxine, deren Criterium Bildung von Antitoxinen wäre, aufzufassen sind, ob also die Herstellung eines eigentlichen antitoxischen Serums möglich ist. Da auch bei der activen therapeutischen Vaccination Typhuskranker nach den in der Literatur vertretenen Fällen die oben erwähnten toxischen Symptome günstig beeinflusst werden, liegt darin viel eher eine Stütze von Pfeiffers Ansicht, dass auch die Sera ebenso wie die Vaccine beim Typhus durch Einbringung bzw. Erzeugung bakteriolytischer Fermente wirksam und entgiftend sind.)

Wie schon mehrfach betont, ist die locale und allgemeine Reaction von jeher als Haupthindernis für prophylaktische und therapeutische Impfung angesehen worden. Sehr wesentlich ist dabei ferner die Tatsache, dass durch die locale Entzündung an der Injectionsstelle nicht unerhebliche Mengen des Antigens durch die Leukocytenanhäufung und übrigen Entzündungsvorgänge zerstört werden und so keine immunisierende Wirkung mehr ausüben können.

Bei unserer Beantwortung der Frage nach dem Grunde dieser starken Localreaction bei subcutaner Impfung liegt, wie vorhin erwähnt, die Vermutung nahe, dass das Eiweiss der abgetöteten Typhusbacillen als art-

fremdes ein irritierendes Moment darstelle. Man hat ja die oben angeführte Beobachtung gemacht, dass die Injektion lebender Bacillen nach Besredka keine sehr wesentliche Reaction auslöst, ferner, dass die Roseolen Typhuskranker eine doch nur schwache Reaction auf Typhusbacillen in sogar intracutaner Lagerung darstellen, während doch, wie Römer zuerst zeigte, der intracutanen Einverleibung artfremder Stoffe sonst stärkere Reaction zu folgen pflegt als der subcutanen. Aus diesen letzteren Gründen nehmen Fornet und andere an, dass überdies die Art der Vernichtung der lebenden und abgetöteten Typhusbacillen im Unterhautbindegewebe eben doch voneinander verschieden ist und zwar in der Weise, dass die abgetöteten nicht wie die lebenden Bacillen intracellulär, sondern extracellulär zu Grunde gehen. Diese extracelluläre Verdauung soll im besonderen Masse toxische Eiweissspaltprodukte liefern, wie Pepton, β-Imidazoläthylamin, Sepsin, Anaphylatoxin und ähnliche.

Fornet suchte daher bei seinem neuerdings angegebenen Typhusimpfstoff die Localreaction dadurch herabzudrücken, dass er ein besonders an reizenden Eiweisskörpern armes Vaccin herzustellen unternahm, das darum nur geringe Reaction bei den Geimpften hervorrufen sollte. Der Vorteil der geringen Reaction ist sehr hoch einzuschätzen, nämlich erstens leichtere und angenehmere Anwendung, zumal auch bei Kranken, und zweitens voller immunisatorischer Effekt des eingebrachten Antigens, da dieses nicht durch die leukocytäre Entzündungsreaction teilweise vorher vernichtet wird.

Nach Fornets Vorschriften wird von einer flüssigen Cultur ausgegangen, bei der er gleichmässige Dosierung und sterile Verarbeitung für zuverlässiger hält als bei Agarculturen. Die Culturen selbst werden in Langendorfscher Salzlösung gezüchtet, der $^1/_2$ pCt. Pepton zugesetzt wurde. Die Bacillen wachsen hierin 24 Stunden lang und bauen coagulabeles Eiweiss auf. Diesem erst durch das Wachstum der Bacillen entstandenen coagulabelen Eiweiss werden von Fornet die specifischen antigenen Eigenschaften zugeschrieben. Dieses Eiweiss ist nicht dialysabel, wohl aber ist in der Nährlösung noch reichlich Pepton vorhanden, das beim Wachtum der Bacillen nicht zum specifisch antigenen Eiweiss umgewandelt wurde. Da dieses nach den oben angeführten Erwägungen entzündungserregend wirken könnte, wird es aus der Culturlösung durch Gegendialysieren gegen dieselbe Langendorffsche Salzlösung, diesmal aber ohne Peptonzusatz, entfernt. Während der im Eisschrank vorsichgehenden Dialyse wird die Aussenflüssigkeit mehrfach durch 4—5 Tage gewechselt, bis keine durch die Biuretprobe nachweisbaren N-haltigen Körper mehr übertreten. Vor dem Dialysieren selbst wird die Culturlösung 55 Minuten auf 55° erhitzt; bei dieser vorsichtigen Abtötung bei niedriger Temperatur wird das Bacillenleibereiweiss möglichst wenig denaturiert. Zur Conservierung wird schliesslich der Cultur-, wie auch selbstverständlich der Aussenflüssigkeit, $^1/_2$ pCt. Phenol zugesetzt. Der fertige Impfstoff selbst stellt eine wasserhelle Flüssigkeit dar und enthält, vor der Abtötung geprüft, etwa 50000000 Bacillen im Cubikcentimeter. Nach Fornets Vorschrift wird er in steigender Dosis von 0,5, 1,0 und 1,5 ccm injiciert, wozu die Unterschlüsselbeingegend besonders empfohlen wird.

Am Königl. Institut für Hygiene und Infectionskrankheiten zu Saarbrücken wurden von Prof. Dr. Lentz, dem damaligen Director, Titerbestimmungen mit dem Fornetschen Impfstoff ausgeführt. Das Ergebnis dieser noch nicht veröffentlichten Versuche ist kurz zusammengefasst folgendes:

Das Fornetsche Vaccin enthält im Vergleich zu dem nach Pfeiffer und Kolle hergestellten wesentlich weniger Antigen. Bei 7 damit geimpften Versuchspersonen fand sich nach 7—14 Tagen ein Agglutinationstiter von 1 : 200 bis 1 : 500. Pfeifferscher Versuch nur bei geringen Serumverdünnungen positiv. Lokal- und Allgemeinreaction gering.

Dass aber zweifellos durch den Fornetschen Impfstoff eine Immunkörperbildung angeregt wird, konnte auch ich im hygienischen Institut in Saarbrücken an Serum des G. Zw. nachweisen, der mit der Verdachtsdiagnose Typhus abdominalis im Saarbrücker Bürgerhospital eingeliefert und auch ohne serologische Bestätigung der Diagnose der therapeutischen Impfung unterworfen wurde. Der klinische Verlauf der Krankheit konnte aber nicht die Diagnose Typhus stützen, ebenso war der Widal mit vor der Impfung entnommenem Blut 1 : 20 noch negativ und die Züchtung von Bacillen nach dem Galleanreicherungsverfahren, ebenso die Züchtungsversuche aus Stuhl und Urin erfolglos. Die Impfung war am 4., 5. und 6. April erfolgt. Eine Woche nach der ersten Impfung, am 11. April, wurde wieder Blut entnommen. Der Widal war diesmal 1 : 1000 deutlich positiv. Der Pfeiffersche Versuch 1 : 200 positiv. Complementbindung mit fallender Verdünnung ergab folgende Resultate: 0,03 complette Hemmung; 0,01 fast complett; 0,003 sehr stark; 0,001 stark (die Controlle war: 0,03 und 0,1 mässige Hemmung). Wieder eine Woche später, also 14 Tage nach der ersten Impfung (am 21. April 1914), wurde zum zweitenmal Blut entnommen. Diesmal war der Widal 1 : 500 +, Pfeifferscher Versuch 1 : 500 negativ. Complementbindung: 0,03 und 0,01 mässige Hemmung, 0,003 und 0,001 geringe Hemmung. (Controlle: 0,03—0,01 geringe Hemmung.)

Ein anderer Fall, diesmal ein Typhuskranker, bei dem ich Titerbestimmung ausführte, war der des R. Z. (s. Fall 14 der Krankengeschichten), der am 24. März erkrankt und nach bakteriologischer Bestätigung der Diagnose Typhus ebenfalls am 4., 5. und 6. April geimpft wurde. Das gleichfalls eine Woche später entnommene Serum ergab:

Widal 1 : 1000 positiv. Pfeifferscher Versuch 1 : 100 negativ. Complementbindung: 0,03 fast complette Hemmung; 0,01 starke; 0,003 mässige; 0,001 mässige, (Controlle: 0,03 und 0,01 mässige Hemmung).

Zweite Serumentnahme nach 14 Tagen (am 21. April). Widal 1 : 500 positiv, Pfeifferscher Versuch 1 : 100 negativ. Complementbindung: 0,03 und 0,01 complette Hemmung; 0,003 starke; 0,001 ziemlich starke, (Controlle: 0,03 und 0,01 mässige Hemmung).

In diesem Fall war also nach 14 Tagen eine weitere Steigerung der Immunkörperbildung festzustellen, während bei dem nichttyphuskranken Zw. nach 14 Tagen bereits wieder eine Senkung eingetreten war. Weitere Versuche in dieser Richtung konnte ich leider nicht anstellen.



Besonderer Wert wurde auf die therapeutische Wirksamkeit des Fornetschen Impfstoffes an Typhuskranken gelegt, und auf Veranlassung von Prof. Dr. Lentz wurden in verschiedenen Krankenhäusern im Bereich der „Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches“ Versuche damit gemacht.

In mündlichen und schriftlichen Berichten über diese Impfungen mit Fornetschem Vaccin erwähnen alle, dass es tatsächlich die von Fornet erstrebte sehr geringe Reizwirkung, in localer und allgemeiner Reaction, zeigt. Diese sehr geringen Reizwirkungen ermöglichen besonders gut seine Anwendung an aufeinander folgenden Tagen (3 in der Regel), und dies ist gerade für therapeutische Impfungen von grossem Wert, wo natürlich zur Erreichung des Zweckes wenig Zeit zu verlieren ist und nicht mit Intervallen von einer Woche zwischen den Injektionen, wie beim prophylaktischen Vorgehen, gearbeitet werden kann.

Aus diesem Grunde und wegen der angenehmen Anwendung überhaupt empfahl Fornet sein Vaccin besonders auch für therapeutische Zwecke.

Diese Therapie durch Vaccination ist nun nie in dem umfassenden Maasse angewandt worden, wie die Prophylaxe durch eben dieses Verfahren und schon gleich zu Anfang erwähnte ich theoretische Bedenken, die sich dem therapeutischen Vorgang in den Weg stellten.

Wenn wir diesen theoretischen Gründen nachgehen, so ist hier in erster Linie die Befürchtung vor einer sog. „negativen Phase“ (Wright) zu nennen. Es wird darunter ein Zustand erhöhter Empfänglichkeit für das zur Immunisierung benutzte Virus in den ersten 8—14 Tagen nach der Impfung verstanden, der auch seinen äusseren Ausdruck im Sinken des opsonischen Index finden und dem erst später die immunisierende Steigerung folgen soll. Wie Pfeiffer und Friedberger nachgewiesen haben, treffen aber die theoretischen Bedenken für die Praxis nicht zu. In der Tat bekunden die englischen, amerikanischen und französischen Statistiken über die Resultate bei der prophylaktischen Vaccination auch einhellig, dass von der gefürchteten negativen Phase, die natürlich einen Grund gegen die Impfung in Epidemiezeiten und in Seuchengebieten abgegeben hätte, niemals etwas vermerkt wurde. Auch Vincent, der noch 1911 vor der negativen Phase warnte, betont 1912 ausdrücklich, dass nach seinen neuen Erfahrungen diese Gefahr aus der Discussion ausscheidet.

Die des weiteren in der Theorie nicht abzuweisende Befürchtung, bereits kranke Personen durch therapeutische Impfung zu Bacillenträgern zu machen, ist bisher durch keinen Fall der Literatur bestätigt worden und Besredka weist ausdrücklich darauf hin, dass das nach seinen Beobachtungen nie der Fall sei.

Auch über die Gefahr vermehrter Darmblutungen durch die Reaction der Immunkörper bildenden Organe (als die ja hauptsächlich die reticulo-endothelialen Zellcomplexe der lymphatischen Organe angesehen werden) ist nichts bekannt geworden, wiewohl man sich vorstellen kann, dass eine vermehrte Reaction der Peyerschen Haufen auf der Höhe der Geschwürsbildung die Blutungs- und Perforationsgefahr vermehren könnte. Immerhin wird man mit Impfungen in dieser gefährlichen Zeit vorsichtig sein müssen.

Was nun die Erfolge der therapeutischen Behandlung des Typhus abdominalis mittels Vaccination betrifft, so finden sich hierfür keine derartige Uebersichtsstatistiken mit grossen und grössten Zahlen, wie dies für die prophylaktische Vaccination der Fall ist. Es gibt zwar zahlreiche Angaben über solche in specifischer Weise behandelte Fälle, aber die Krankenzahl ist dabei meist zu klein, um für bindende Urteile verwertbar zu sein. Auch schwanken die Angaben über Applicationsweise, Dosen usw. sehr, ebenso über die Typhusvaccine selbst, von denen ja ausser den in dieser Arbeit erwähnten noch sehr zahlreiche Modificationen vorliegen. Die grösste mir bekannte Zahl von in gleichartiger Weise behandelten Typhuskranken aus einer Epidemie, so dass also auch eine gewisse Gleichmässigkeit des Virus erwartet werden darf, bezieht sich auf Angaben von Petrowitsch, der im Hospital von Ueskäb im November 1912 460 Kranke specifisch mit dem Wrightschen Vaccin behandelte. Die Dosenzahl wechselte zwischen 1—3, Bacillenzahl 20000000 pro Injection. Die Mortalität der Geimpften (abgesehen von Fällen, die in den ersten 24 Stunden nach Einlieferung starben) betrug 2,9 pCt., die der Nichtgeimpften (Zahl nicht angegeben) 12,8 pCt. bei sonst gleicher Pflege. Also ein auffallend günstiges Resultat.

Nicht unerwähnt mag hier bleiben, dass neuerdings amerikanische Autoren mit viel grösseren Dosen vorgehen, als es bislang in Deutschland geschehen ist, 100—300 Millionen Bacillen pro Injection, und dass sie diese viel häufiger wiederholen. Auf diese Weise erhoffen sie unter Umständen sogar die Dauerausscheider (Bacillenträger) heilen zu können, was ja den grössten Fortschritt der gesamten modernen Typhustherapie und -Prophylaxe bedeuten würde. Was nun endlich als in die Augen springender Erfolg der Vaccinetherapie des Typhus bei allen Berichten, soweit sie sich nicht gänzlich ablehnend verhalten, einheitlich betont wird, das ist die subjective Besserung im Befinden des Kranken, das Nachlassen der toxischen Krankheitssymptome. Ueber die Abkürzung der Krankheitsdauer und die Verminderung von Recidiven dagegen sind die Meinungen eher geteilt, wenngleich auch hier meist von günstigem Einfluss berichtet wird.

Eine auffallende subjective Besserung der Kranken nach Impfung mit militärischem Agarimpfstoff, etwa 3 Tage nach der Injection, sah ich selbst noch kurz vor Niederschrift dieses an 5 Patienten, von denen 3 zunächst ein recht schweres toxisches Bild boten, und die alle genasen; ein sechster Fall, der schon in schwer soporösem Zustand eingeliefert wurde und verblieb, kam ohne Beeinflussung zum Exitus (die mir zurzeit nicht zur Verfügung stehenden Kurven sind unter den folgenden, lediglich dem Fornetschen Impfstoff gewidmeten Fällen nicht aufgenommen).

Anlass zu dieser Arbeit über die Verwendung der Vaccine beim Typhus abdominalis und speciell dem Fornetschen Impfstoff waren 14 im Jahre 1913/14 damit behandelte Fälle im Bürgerhospital zu Saarbrücken (dirigierender Arzt: Geh. San.-Rat Dr. Mertz), die auf die bereits erwähnte Anregung von Prof. Lentz dieser Therapie unterzogen worden sind.



Leider konnte bei diesen Versuchen der a priori aufzustellenden Forderung einer Impfung in den ersten Tagen beginnender Krankheit fast nie entsprochen werden, da die meisten Patienten eben erst nach etwa achttägigem Kranksein in das Bürgerhospital kamen, und dann noch 2—3 Tage bis zur serologischen und bakteriologischen Sicherung der Diagnose vergingen. Die Klarheit der erzielten Resultate ist leider hierdurch getrübt, wie selbstverständlich auch die kleine Zahl der Fälle kein abschliessendes Urteil zulässt.

Es mögen nun die Krankengeschichten dieser 14 am Bürgerhospital zu Saarbrücken mit Fornetschem Impfstoff behandelten Typhuskranken folgen; die als Anhang beigegebenen Fieberkurven sind reduziert auf die niedrigste und höchste Tagestemperatur und auf Vorschlag von Herrn Geheimrat Mertz so zusammengestellt, dass die — mutmasslichen — gleichen Krankheitstage untereinander zu stehen kommen und so auch gleichzeitig ein Urteil möglich ist, inwieweit etwa ein Absinken der Temperaturen dem zeitlichen Ablauf zuzuschreiben wäre.

Die Fälle sind in chronologischer Reihenfolge:

Fall 1. Margarete E., geb. 15. 11. 1882. Aufnahme ins Krankenhaus 29. 1. 1913. Entlassen 17. 3. 1913.

Anamnese: Pat. ist technische Hilfsarbeiterin am bakteriologischen Institut und als solche mit den Blutuntersuchungen daselbst betraut, hatte Anfang Januar bei Serumgewinnung zum Widal etwas Serum an die Lippen gebracht, sie fühlt sich schon seit einigen Wochen nicht wohl. Am 13. 1. blieb Pat. mit Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen zu Bett. Blutuntersuchung ergab Typhusbacillen darin.

Status praesens: Zartes blasses Mädchen mit leidendem Gesichtsausdruck. Sensorium frei; Musculatur mässig entwickelt; Haut blass; Temperatur 38,8°; Puls weich, beschleunigt, 85—90 i. d. M.; Herz o. B.; Respirationsorgane o. B.; Zunge belegt; Milzdämpfung, Milz wenig deutlich zu fühlen. Sonstige Organe o. B.

Verlauf, Behandlung: Bettruhe, flüssige Diät, Eisblase auf den Kopf.

31. 1. Injection von 0,5 ccm Fornet-Impfstoff in die rechte Brustseite. Leukocyten 5000. Pyramidon. Stuhl wird durch Glycerinklistiere herbeigeführt.

1. 2. Injection von 1 ccm F. I. Leukocyten 4800.

2. 2. Injection von 1,5 ccm F. I. Leukocyten 6000. Stuhlträgheit besteht weiter.

7. 2. Leukocyten 6400. Diazoreaction, die anfänglich positiv war, ist negativ geworden. Albumen und Saccharum negativ. In den letzten Tagen starke Morgenremissionen auf die Norm, abends noch Fieber.

10. 2. Allgemeinzustand hat sich weiter gebessert, Pat. sieht frisch aus, kann gut schlafen, Appetit gut, Stuhl gebunden.

16. 2. Allgemeinbefinden andauernd gut, Pat. ist seit einigen Tagen fieberfrei.

19. 2. Status idem. Appetit und Schlaf sind gut; Milz noch vergrössert, Zunge noch nicht ganz gereinigt.

20. 2. Appetit schlecht, sonst wie oben.

26. 2. Pat. darf aufstehen.

2. 3. Pat. geht ohne Hilfe spazieren.

7. 3. Hämoglobin 78 pCt.

11. 3. Pat. ist bakteriologisch genesen. — Bleibt zur Erholung noch einige Zeit in Behandlung.

17. 3. Befinden andauernd gut, Gewichtszunahme. Geheilt entlassen.



Fall 2. Margarete K., geb. 25. 7. 1885. Aufnahme ins Krankenhaus 4. 2. 1913. Entlassen 27. 4. 1913.

Anamnese: Pat. erkrankte vor 10 Tagen mit Kreuzschmerzen und Schüttelfrost und hat seit dieser Zeit Fieber. Der Stuhl war zuerst angehalten, seit heute morgen bestehen Durchfälle. In den ersten Tagen war das Bewusstsein etwas getrübt. Es bestand auch Harnverhaltung. Pat. war in ärztlicher Behandlung bei Dr. P. in P. und wurde wegen Typhus behandelt. Am Rücken werden Roseolen angegeben. Pat. gibt an, sie sei früher nie krank gewesen, habe auch keine Kinderkrankheiten gehabt, klagt jetzt über Schmerzen in der linken Seite, sehr grosse Mattigkeit und Kopfschmerzen nach hinten ausstrahlend, auch nach vorn manchmal ziehend.

Status praesens: Lage der Pat.: Bettlage, Oberkörper erhöht. Gesichtsausdruck: blass, cyanotisch, leidend. Sensorium: etwas getrübt. Musculatur und Fettpolster mässig. Haut: schwitzt stark, Miliaria crystallina am Abdomen. Temperatur 39,5°, Puls 96 i. d. M., ziemlich voll, später frequens, parvus, mollis, dicrotus. Atmung: Zahl 28, angestrengt, vertieft, inspiratorische Einsenkung im Jugulum, Supraclaviculargruben und Epigastrium. Husten: Auswurf vorhanden. Percussion: Apex links Schallverkürzung, rechts normal. Auscultation: Apex links unbestimmtes Atmen, auf der Höhe der Exspiration vereinzeltes Rasseln. Rechte Lunge Giemen und Pfeifen, hinten unten feuchtes mittelblasiges Rasseln. Links in der Axillarlinie etwas Dämpfung mit unbestimmtem Atmen. Pectoralfremitus kaum merklich abgeschwächt. Mundhöhle: Zunge wird zitternd vorgestreckt, ist trocken, z. T. borkig belegt. Abdomen: etwas meteoristisch aufgetrieben. Stuhl ist flüssig, breiig. Milz überragt den Rippenbogen nicht, kaum palpabel, aber etwas vergrössert. Urin: Entleerung durch Katheter nötig. Farbe dunkel und trübe. Eiweiss negativ, Nylander und Diazo positiv, Leukocyten 6500. Sehnenreflexe ziemlich schwach.

Verlauf, Behandlung: Bäderbehandlung, flüssige Diät, Bettruhe, bei starken Kopfschmerzen Pyramidon, event. Eisblase.

4. 2. 1913. Leukocyten 6500, Nylander und Diazo positiv. Stuhl flüssig.

5. 2. Nylander negativ, Diazo schwach positiv.

6. 2. Stuhl gebunden, Diazo schwach positiv. Injection von 0,5 ccm F. I. in die rechte Brustseite, Leukocyten 4000.

7. 2. Injection von 1 ccm F. I. in die linke Brustseite. Diazo stark positiv. Im Laufe des Tages tritt stärkere Atemnot ein, im linken Unterlappen Dämpfung mit mittelblasigem Rasseln. Puls ist dicrot und weich. In der Nacht tritt Collaps ein, der sich durch Campher $1^1/_2$ Spritzen, intravenös Digalen 1 ccm, heissen Kaffee und Cognac wieder beheben lässt. Bacillenbefund im Stuhl und Urin negativ, Widal sehr verdächtig.

8. 2. Starke Kopfschmerzen, Dämpfung in den beiden Unterlappen, Knisterrasseln und Crepitieren.

10. 2. Pat. hat starke Durchfälle bekommen, die dem Typhusstuhl sehr ähnlich sind. Die Widalsche Reaction ist positiv. Bacillenbefund im Stuhl und Harn negativ. Die Untersuchung des Sputums auf Tuberkelbacillenstäbchen oder Tbc. fiel negativ aus. Die Miliaria ist stärker geworden und am ganzen Abdomen zu sehen. Leukocyten 3200.

11. 2. Injection von 1,5 ccm F. I. in den rechten Vorderarm. Als Localerscheinung treten Schmerzen an der Injectionsstelle ein, die ziemlich heftiger Art sind. In der Nacht bekommt Pat. einen collapsähnlichen Zustand, flatternden, beschleunigten Puls und ziemliche Atemnot. Durch Campher, Digalen und heissen Kaffee behoben. Temperatur 39,8°, Puls 120.

13. 2. Leukocyten 5200. Diazo positiv seit 9. 2. Durchfälle. Blutentnahme 10 ccm zur Anlegung von Culturen.

16. 2. Andauernd hohe Temperatur. Allgemeinbefinden wechselnd. Bäder, Diät, Euchinin, Tinct. Strophanthi. In der Nacht Collaps leichter Art durch Campher, Digalen und heissen Kaffee behoben.



17. 2. Befinden hat sich wieder gebessert, Leib ziemlich hart gespannt.

18. 2. Pat. deliriert ziemlich lebhaft, schläft wenig. Widal positiv.

20. 2. Delirien dauern lebhaft weiter. Leib ziemlich gespannt, rechts druckempfindlich. Pat. ist euphorisch.

27. 2. Temperatur ziemlich heruntergegangen, seit 21. 2. wird Hungergefühl geäussert, Delirien haben aufgehört, Zustand hat sich bedeutend gebessert. Leib fühlt sich ziemlich weich an.

4. 3. Nach Pyramidongabe kommt Pat. in das Stadium der steilen Kurven. Allgemeinbefinden gut, starkes Hungergefühl.

7. 3. Temperatur sinkt langsam ab und nähert sich der Norm, Milz noch immer Dämpfung. Allgemeinbefinden gut.

9. 3. Erster fieberfreier Tag.

12. 3. Die Temperatur erhebt sich wieder bis 37,5 °. Puls frequenter. Allgemeinbefinden gut. Hungergefühl stark, Milzdämpfung noch vorhanden.

17. 3. Milzdämpfung hellt sich auf, Befinden andauernd gut, starkes Hungergefühl, bekommt leichte 2. Form. Gewichtszunahme innerhalb 8 Tagen 7 Pfund.

18. 3. Geschwollene Schweissdrüsen in beiden Achselhöhlen. Abreibung mit Alkohol.

21. 3. Incision in der linken Achselhöhle, einige Achseldrüsen sind eitrig eingeschmolzen.

22. 3. Temperatur hat sich nach der Incision nicht über 37° erhoben.

23. 3. Pat. steht auf, befindet sich wohl.

26. 3. Temperatur 37,5°.

27. 3. Normale Temperatur.

29. 3. Temperatur 38,2, auf Pyramidon wieder Abfall auf 36,5°. Befinden ist gut.

1. 4. Die Temperatur ist auch ohne Pyramidon abends hoch, morgens niedrig; allmählicher Abfall des Abendgipfels.

4. 4. Temperatur wieder ganz normal geworden, Proben negativ.

6. 4. Die Temperatur ist als Recidiv aufzufassen, deshalb 3 weitere Proben. Die Proben fallen negativ aus.

27. 4. Geheilt, bakteriell genesen entlassen.

Fall 3. Heinrich S., geb. 15. 4. 1894. Aufnahme ins Krankenhaus 29. 5. 1913.

Anamnese: Am 13. 5. Schwindel, Leibschmerzen, Durchfälle. Pat. gibt wenig Auskunft. Seit dem 19. 5. krank.

Status praesens: Pat. ist leicht somnolent. Lippen borkig, Körperbau mässig kräftig, kein Fettpolster, keine Roseola. Schleimhäute blass. Zunge dick, weisslich belegt, Bauch leicht empfindlich. Starke Milzdämpfung, gut fühlbare Milz. Diazo negativ. Albumen negativ. Im Sediment (reichlich) nur Detritus und Sediment. laterit.

Verlauf, Behandlung: 30.5. Widal und Typhus positiv, Stuhl negativ, Diazo negativ.

2. 6. Stuhl negativ. 1. F. I. mit 0,5 ccm.

3. 6. 2. F. I. (1,0).

4. 6. 3. F. I. (1,5).

7. 6. Reaction auf die Vaccinedosen nicht bemerkenswert.

9. 6. Ohrspiegelung ergibt keinen besonderen Befund.

14. 6. Acute Herzschwäche mit Schüttelfrost. Ol. camph. 1,0; peritoneale Reizerscheinungen im linken Hypochondrium. Eisblase.

18. 6. Coffein ausgesetzt; Puls ruhig; Milzdämpfung deutlich, desgl. Palpation. Diazo und Albumen negativ.

19. 6. Pat. ist fieberfrei, Milz noch fühlbar.

23. 6. Acute Herzschwäche; Coffein 0,25 (1 mal). Inf. Digit. 3 mal 1 Esslöffel.

30. 6. Pat. dauernd fieberfrei; Puls immer frequent. Keine Milzdämpfung mehr.



8. 7. Pat. steht auf, Puls noch leicht frequent. Stuhl und Urin negativ.

15. 7. Pat. noch sehr blass. Bakteriologisch und klinisch von Typhus geheilt.

18. 7. Der Puls setzt nach 3, auch 4 Schlägen 1 mal aus, Bettruhe.

30. 7. Puls noch sehr frequent, aber regelmässiger.

5. 8. Dreimal wöchentlich ein kohlensaures Bad, 10 Minuten lang.

Fall 4. Gustav M., geb. 17. 7. 1879, aufgen. ins Krankenhaus am 20. 5. 1913, entl. am 12. 7. 1913.

Anamnese: Geringe Beschwerden seit Jahren durch einen Bronchialkatarrh, der bei Einsetzen der jetzigen Krankheit auch an Heftigkeit zunahm. Beginn der jetzigen Krankheit vor 3 Wochen mit Nackensteifigkeit, Kopfweh, Abführen und Abspannung (Mattigkeit). Leibschmerzen nicht vorhanden. Bei Beginn auch kein Schnupfen oder Herpes.

Status praesens: 34jähr. Mann in mässigem Ernährungszustand. Sensorium frei. Mittelgrosser Mann. Puls deutlich dicrot, 96--100 in der Minute. Herztöne leise. Auf der ganzen Lunge hinten und vorn ist Giemen und vereinzelt auch etwas Rasseln zu hören. Percussorisch keine Dämpfungen. Zunge etwas belegt mit weissem Belag, wird ruhig vorgestreckt. Keine Druckempfindlichkeit in der Bauchgegend, die Bauchdecken sind etwas angespannt. An einzelnen Stellen sind abklingende Roseolen zu sehen. Milzdämpfung deutlich und vergrössert. Milz palpatorisch nachweisbar. Urin: Diazo negativ.

Verlauf, Behandlung: 21. 5. Blutcultur: Typhus positiv, Widal negativ; Bronchitis.

25. 5. Injection von 0,5 F. I.

26. 5. Injection von 1,0 F. I.

27. 5. Injection von 1,5 F. I.

10. 6. Stuhl: Typhus positiv, Widal sehr verdächtig 1 : 100 positiv.

14. 6. Widal verdächtig: Stuhl und Urin: Typhus positiv.

18. 6. Urin: Diazo und Albumen (negativ).

24. 6. Urin und Stuhl; Typhus negativ.

25. 6. Seit dem 4. ist Pat. fieberfrei. Ein eintägiges Recidiv am 14. Pat. steht seit dem 22. zwei Stunden täglich auf.

30. 6. Aufenthalt ausser Bett verlängert.

8. 7. Befinden dauernd gut. II. Form mit Fleisch. I. Form. Stuhl und Urin: Typhus (negativ), bakteriell genesen.

12. 7. Geheilt entlassen.

Fall 5. Georg W., geb. 5.5.1878. Aufgenommen ins Krankenhaus am 5. 5. 1913, entlassen am 16. 8. 1913.

Anamnese: Früher nie ernstlich krank gewesen. Fühlt sich seit etwa 10. 4. müde und arbeitsunlustig. Am 24.4. stärkeres Krankheitsgefühl (Frösteln, abwechselnd mit Hitzegefühl, Appetitlosigkeit, Mattigkeit). Seit 4 Tagen Durchfall.

Status praesens: Prostration. Blasse Gesichtsfarbe, mittelgrosser Körperbau, reducierter Ernährungszustand. Temperatur erhöht, Puls regelmässig, frequent, weich, doch voll. Zunge: feucht und dick, weisslich belegt. Typische Typhuszunge. Leib weich, nicht druckempfindlich. Erbsenbreifarbene dünne Stühle. Milz palpabel, Dämpfung sehr vergrössert. Diazo: positiv; Typhusbacillen: positiv; Widal: positiv; Culturbacillen: positiv.

Verlauf, Behandlung: Bettruhe, flüssige Diät, Injection mit F. I.

7. 5. 1. Impfung 0,5 F. I.

8. 5. 2. Impfung 1,0 F. I.

9. 5. 3. Impfung 1,5 F. I.

20. 5. Starke Hinfälligkeit.

27. 5. Befinden wenig gebessert. Pulsus frequens. Coffein 0,25, 3 mal täglich.

6. 6. Inf. Digit., 3 mal täglich.



14. 6. Seit dem 10. 6. fieberfrei. Die Herzschwäche dauert an.

18. 6. Diazo und Albumen negativ. Herz noch dauernd angegriffen (Digitaliscur).

21. 6. Stuhl und Urin: Typhus negativ. Milzdämpfung. Milz nicht fühlbar.

24. 6. Pat. hat erbsenbreifarbenen Stuhl (Durchfall).

30. 6. Milzdämpfung verschwunden.

8. 7. Pat. hat dauernd hohe Pulszahl. Stuhl und Urin: Typhus negativ, 2. Probe.

15. 7. Status idens. Pat. steht auf (täglich 1—2 Stunden).

18. 7. Seit 16. 7. abends Angina follicularis. Schluckbeschwerden, Durchfall, Temperatursteigerung.

24. 7. Die Beschwerden sind zurückgegangen. Die pathologischen Erscheinungen abgeheilt. Puls derselbe.

29. 7. Beim Aufstehen bekommt Pat. Knöchelödem.

5. 8. Dreimal wöchentlich ein kohlensaures Bad (10 Minuten).

8. 8. Die Knöchelödeme sind nicht mehr so stark wie früher.

Fall 6. Angela G., geb. 11. 3. 1883. Aufgenommen ins Krankenhaus am 13. 9. 1913, entlassen am 30. 10. 1913.

Anamnese: Pat. ist seit 3 Wochen krank. Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, Mattigkeit, Husten. Stuhl angehalten. Frühere Anamnese ohne Befund. 2 Partus.

Status praesens: Gut genährte mittelgrosse Pat. Temperatur 39,4^{0}. Auf beiden Lungen vorn wenig Rasseln. Husten hat schon nachgelassen. Abdomen weich. Darmschlingen mit Luft gefüllt. Verbreiterte Milzdämpfung, Milz gut fühlbar. Stuhl angehalten. Diazo positiv, Albumen negativ. Leukocyten 3600. Widal verdächtig.

Verlauf, Behandlung: 19. 9. Drei Injectionen subcutan von je 0,5 F. I.

23. 9. Blut im Stuhl, Eisblase.

24. 9. Höchste Tagestemperatur 39,7^{0} C, ein Bad.

25. 9. Höchste Tagestemperatur 39,5^{0} C, ein Bad.

26. und 27. 9. Ein Bad wegen hoher Temperatur. Milz gut palpabel. Keine Bronchitis. Der Stuhl ist seit 2 Tagen angehalten. Faulbaumrindentee. Darauf drei Stühle ohne Blut.

30. 9. Leukocyten 8400.

2. 10. Temperatur: grosse Remissionen zwischen 38,5 und 36,7.

3. 10. Fieberfrei. Keine Beschwerden.

5. 10. Klagt über Husten. Bronchitische Geräusche auf der Lunge zu hören. Liq. Ammon. anisat.

7. 10. Kein Husten, kein Auswurf.

12. 10. Stuhl und Urin: Typhus negativ. 65 kg Gewicht.

19. 10. Stuhl und Urin: Typhus negativ. 70,2 kg Gewicht.

26. 10. Stuhl und Urin: Typhus negativ.

30. 10. Geheilt entlassen.

Fall 7. Paul L., geb. 19. 11. 1894. Aufgenommen ins Krankenhaus am 20. 9. 1913, entlassen am 27. 10. 1913.

Anamnese: Seit 16. 9. erkrankt. Kopfschmerzen, Müdigkeit, Fieber, öfter gefröstelt.

Status praesens: Pat. in benommenem Zustand, passive Bettlage. Gesicht gerötet, hohes Fieber. Erbsenbreistühle. Milzdämpfung deutlich, Milz palpabel. Albumen positiv, Saccharum negativ, Cylinder positiv, Diazo positiv, Widal positiv.

Verlauf, Behandlung: 21. 9. Blut: Typhus positiv. Fornetscher Impfstoff 0,5. Diazo positiv.

22. 9. Leukocyten 4800. Zwei Bäder. Fornetscher Impfstoff 1,0.

23. 9. Fornetscher Impfstoff 1,5.

27. 9. Bis heute immer noch hohe Temperatur. Es müssen fortgesetzt Bäder gegeben werden, da die Temperatur über 39,5 steigt.



28. 9. Abfall der Temperaturen, 2mal 0,5 Euchinin.

1. 10. Leukocyten 7000. Die Temperaturen bewegen sich zwischen 37 und 38°. Die Stühle sind nicht mehr so dünn, aber immer noch zahlreich.

2. 10. Fieberfrei, keine Beschwerden.

7. 10. Noch Milztumor. Befinden o. B.

12., 19. und 26. 10. Stuhl- und Urinuntersuchung: Typhus negativ.

27. 10. Geheilt entlassen.

Fall 8. Maria P., geb. 7. 11. 1868. Tag der Aufnahme 2. 9. 1913. Tag der Entlassung 22. 10. 1913.

Anamnese: Seit 22. 8. matt, leichte Kopfschmerzen; seit 24. 8. bettlägerig wegen Leibschmerzen. Keine Diarrhoen, kein Husten. Frühere Anamnese o. B.

Status praesens: Pat. in mässigem Ernährungszustand, Musculatur und Bau mittelmässig. Temp. 39,2°. Puls: kleine Dicrotie. Zunge wenig belegt. Deutliche Milzdämpfung, Milz fühlbar. Ileocoecalgurren. Roseolen auf der Bauchhaut. Leib weich, nicht druckempfindlich. Stuhl und Urin: Typhus (negativ) (3. 9.), Albumen (negativ), Diazo positiv! Widal positiv. Leukocyten 5100.

Verlauf, Behandlung: Bettruhe, flüssige Diät.

2. 9. Subcutane Injection von 0,5 F. I.

3. 9. Subcutane Injection von 1,0 F. I. Im Stuhl und Urin: Typhus negativ. Leukocyten 5100.

4. 9. Subcutane Injektion von 1,5 F. I.

5. 9. Diazo positiv.

11. 9. Milzdämpfung noch ausgeprägt. Milz nicht deutlich fühlbar. Leukocyten 4700.

15. 9. Seit gestern abend ist das linke Bein ödematös. Umfang der Wade links 35 cm, rechts 31 cm. (Thrombose einer Vene). Hochlagerung des Beines. Sonst Befinden o. B.

16. 9. Subcutane Injection von 1,5 F. I.

17. 9. Leukocyten 7500.

19. 9. Erster fieberfreier Tag.

25. 9. Schmeren im rechten Bein. Das rechte Bein ist in der Wadengegend geschwollen. Keine Verdickung zu fühlen. 0,5 ccm Morph. muriat. 2 pCt.

26. 9. Auch heute noch starke Schmerzen im rechten Bein. 0,5 Morph. muriat. 2 pCt. Feuchte Umschläge.

29. 9. Die Beinschmerzen lassen nach. Stuhl und Urin: Typhus negativ.

2. 10. Pat. steht auf.

4. 10. Schwellung in der rechten Knöchelgegend. Druckempfindlichkeit ebendort. Feuchte Umschläge.

6. 10. 2. Stuhl- und Urinprobe: Typhus negativ.

13. 10. 3. Stuhl- und Urinprobe: Typhus negativ.

22. 10. Geheilt entlassen.

Fall 9. Henriette Sch., geb. 15. 6. 1900. Tag der Aufnahme 26. 9. 1913. Tag der Entlassung 3. 11. 1913.

Anamnese: Seit 16 Tagen krank. Die Krankheit begann mit allgemeinem Mattigkeitsgefühl, Gliederschmerzen, Obstipation. Heute wird sie vom Arzt mit der Diagnose Typhus abdominalis eingewiesen.

Status praesens: Kind in mittelmässigem Ernährungszustand von blassem Aussehen. Temperatur 39,7°. Abdomen nirgends druckempfindlich. Milz vergrössert, palpabel. Faeces sehr dünn, erbsenbreifarbig. Stuhl: Typhus negativ, Bacillen positiv, Widal positiv. Urin: kein Eiweiss, kein Zucker, Diazoreaction positiv, Leukocyten 6600.

Verlauf, Behandlung: 27. 9. Bettruhe, 3. Form. Bäder von 34—28° bei Temperaturen über 39,5°. Blutuntersuchung: Typhus positiv.



28. 9. 2 Bäder.

29. 9. Typhusimpfung 0,25 (geringere Dosen wegen des jugendlichen Alters der Pat.). Keine Reaction. Immer noch hohe Temperaturen. 1 Bad, Diazo positiv.

30. 9. Ein Abscess am unteren Rand des Schulterblattes, der eröffnet wird. Es entleert sich gelber, zäher Eiter. Auch heute hohe Temperaturen. Bad. Am linken Auge am Oberlid und am Unterlid je ein etwa hühnereigrosser Abscess. Feuchte Umschläge. Incision.

1. 10. Heute Temperaturen über 40° C. 2 Bäder. 2. Typhusimpfung 0,6. Keine Reaction. Wegen der hohen Abendtemperaturen 0,3 Pyramidon. Leukocyten 6600.

2. 10. Zustand unverändert. 3. Typhusimpfung 1,2. Hohe Temperatur. Bad.

10. 10. Temperaturen gesunken. Das Allgemeinbefinden hat sich gebessert. Milz nicht mehr palpabel.

16. 10. Stuhl und Urin: Typhus negativ.

19. 10. Pat. steht auf.

21. 10. Immer noch Blepharitis: gelbe Salbe.

23. 10. Stuhl und Urin: Typhus negativ.

30. 10. Stuhl und Urin: Typhus negativ. Blepharitis abgeheilt.

3. 11. Geheilt entlassen.

Fall 10. Marie W., geb. 25. 4. 1880. Tag der Aufnahme 13. 8. 1913. Tag der Entlassung 3. 11. 1913.

Anamnese: Ende Mai bis Anfang Juni soll Pat. 8 Tage krank gewesen sein. Keine Durchfälle, nur Husten. Nach Angabe des hygienischen Institutes jetzt noch Widal ± 1 : 100. Kam jetzt ins Lazarett wegen Typhus. Gravida in mense III.

Status praesens: Sehr kleine Patientin in reduciertem Ernährungszustand. Temp. 37°. Abdomen aufgetrieben (Gravidität). Keine Milzdämpfung. Diazo negativ, Albumen negativ. Leukocyten 7000, Widal positiv 1 : 100.

Verlauf, Behandlung: Indolente Pat.

26. 8. Auf beiden Lungen ist hinten unten Rasseln zu hören, keine Dämpfung, kein Auswurf oder Husten. Subjectiv nihil. Plötzlicher Temperaturanstieg. Leichte Rötung der Tonsillen und des weichen Gaumens. Keine Durchfälle, keine vergrösserte Milzdämpfung.

31. 8. Widal: Typhus positiv.

2. 9. Hämoglobin 55 nach Sahli. Pat. hat keine Beschwerden. Injection von 0,5 ccm F. I.

3. 9. Injection von 1,0 ccm F. I.

4. 9. Injection von 1,5 ccm F. I. Leukocyten 5200.

8. 9. Auf die Injectionen sind keine Reactionen erfolgt. Heute plötzlicher Temperaturanstieg. Objectiv nur leicht verbreiterte Milzdämpfung. Subjectives Befinden gut, Diazo positiv.

11. 9. Leukocyten 4300. Das Thermometer zeigt trotz mehrfacher Controlle subnormale Werte (!?).

14. 9. Stuhl angehalten, sonst von normaler Consistenz.

16. 9. Diazo positiv. Milzdämpfung wenig verbreitert. Stuhl angehalten. Subjectiv nihil.

18. 9. Stuhl angehalten, Faulbaumrindentee. Die Temperaturen schwanken zwischen 35,5 und 36,5°.

20. 9. Stuhluntersuchung negativ.

27. 9. Stuhluntersuchung negativ. Typhus im Harn.

30. 9. Gewicht 51,7 kg. Faulbaumrindentee. Stühle von normaler Consistenz.

4. 10. Stuhl und Urin: Typhus negativ.

11. 10. Stuhl: Typhus positiv. Urin negativ.



18. 10. Stuhl und Urin: Typhus negativ. Keinerlei Beschwerden.

1. 11. Stuhl und Urin: Typhus negativ.

11. 9. Geheilt entlassen.

Fall 11. Jakob St., geb. 10. 3. 1895. Tag der Aufnahme 5. 3. 1913.

Anamnese: Seit etwa 8 Tagen krank. Allgemeine Beschwerden. Verstopfung. Hohes Fieber. Vor 2 Jahren hatte die Frau, bei der Pat. wohnt, Typhus, war damals Typhusträgerin.

Status praesens: Mässig genährter, mittelgrosser junger Mann in benommenem Zustand. Temp. 39,5°. Nirgends druckempfindlich. Keine Milzdämpfung. Zunge belegt. Foetor ex ore. Kein Husten, auf der Lunge sind keine Geräusche zu hören. Albumen negativ, Saccharum negativ, Diazo positiv. Leukocyten 4800.

Verlauf, Behandlung: Bettruhe, flüssige Diät. Bei Temperaturen über 39° Bäder von 32—28° C.

5. 12. 0,5 F. I.

6. 12. 1,0 F. I.

7. 12. 1,5 F. I.

10. 12. Hohe Temperaturen. 2 Bäder täglich. Milzdämpfung kann nicht nachgewiesen werden. Stuhl- und Urinuntersuchung: Typhus negativ; Blut: Typhus positiv, Widal positiv. Leib aufgetrieben. Eisbeutel.

14. 12. Die Temperaturen sind zur Norm gefallen.

17. 12. Die Temperatur schwankt noch zwischen 37 und 38° C. Breiige Nahrung.

23. 12. Stuhl und Urin: Typhus negativ.

29. 12. Temperaturanstieg auf 39,7° C. Milzdämpfung. Diazo positiv. Wieder flüssige Diät.

1. 1. 14. Temperatur wieder normal. Nirgends druckempfindlich. Milzdämpfung noch vorhanden.

4. 1. Breiige Nahrung, da keine Typhuserscheinungen mehr da sind.

5. 1. Temperaturanstieg auf 39,6° C. Diazo positiv. Milzdämpfung kann nicht nachgewiesen werden. Flüssige Diät.

7. 1. Temperatur normal. Grosser Appetit. Allgemeines Wohlbefinden.

11. 1. Breiige Nahrung, da Temperatur jetzt wieder normal ist und keine Typhuserscheinungen mehr vorhanden.

Fall 12. Wilhelm H., geb. 1895. Tag der Aufnahme 12. 12. 1913. Tag der Entlassung 9. 1. 1914.

Anamnese: Pat. wird in ziemlich benommenem Zustand eingeliefert. Er ist schon 8 Tage krank. Hatte zuletzt Allgemeinbeschwerden, dann Durchfälle und hohes Fieber. Es besteht Typhusverdacht.

Status praesens: Nicht besonders kräftig entwickelter, mittelgrosser Mann. Sensorium benommen. Temp. 40,3°. Auf der Lunge sind keine Geräusche zu hören. Pat. hat Husten. Nirgends Druckempfindlichkeit. Milzdämpfung lässt sich nicht nachweisen. Es bestehen erbsenbreiförmige Durchfälle. Zunge belegt. Nahrungsaufnahme sehr gering. Albumen und Saccharum negativ. Diazo negativ.

Verlauf, Behandlung: Bettruhe, flüssige Diät. Bei Temperaturen über 39° Bäder von 32° auf 28° C. Impfung mit F. I.

13. 12. 0,5 F. I. Die Benommenheit besteht fort. Hohe Temperaturen. Keine Milzdämpfung, Nackenstarre.

14. 12. Auch heute hat sich im Zustand nichts geändert. Es wird eine Lumbalpunction vorgenommen. Etwa 5 ccm Spinalflüssigkeit werden abgelassen. Druck 120 mm. 1,0 F. I.

15. 12. 1,5 F. I.

16. 12. Pat. ist heute stark benommen. Er lässt unter sich gehen. Der Stuhl hatte dunkelbraunes Aussehen.



17. 12. Keine Aenderung im Zustand. Hohe Temperaturen. Somnolenz. Kann den Stuhl auch heute nicht halten.

19. 12. Blutiger Stuhl. Gelatineinjection. Keine Aenderungen im Zustand.

22. 12. Pat. ist immer noch stark benommen, lässt unter sich gehen. Temperaturen bis über 40°. Milzdämpfung ist nicht nachweisbar.

23. 12. Blutiger Stuhl wird entleert.

25. und 26. 12. Blutiger Stuhl.

30. 12. Keine Aenderung im Zustand. Füsse sind geschwollen.

3. 1. 1914. Vorwölbung der rechten Brust. Dämpfung an dieser Stelle. Probepunction ergibt blutig-seröse Flüssigkeit.

4. 1. Aus dem rechten Ohr entleert sich Eiter. Die Gegend vor dem Ohr wölbt sich stark vor. Fluctuation an dieser Stelle ist nicht festzustellen.

6. 1. Im Zustand des Pat. ist nirgends eine Besserung zu bemerken.

8. 1. Puls sehr frequent und klein. Pat. ist moribund.

9. 1. Exitus.

Sectionsbefund: Weissliche Verfärbung der Dura auf der Scheitelhöhe und von da abwärts beiderseits in einem Streifen, der annähernd der Art. men. med. entspricht. Subarachnoidealraum mit einer gelatinös-sulzigen Masse angefüllt, am stärksten in den oben erwähnten Partien, wo die Massen beinahe eine schwartige Beschaffenheit annehmen. Vermehrte Flüssigkeit in der Schädelhöhle. Unter der linken Brustmusculatur Eiterherd, der mit der Brusthöhle communiciert. Herzbeutel: Etwa 100 ccm blutige Flüssigkeit. Linke Lunge starke Verwachsungen mit der Brustwand. Es quellen eitrige Massen hervor. Nach Lösung der Verwachsungen reichlich trübseröse Flüssigkeit, etwa 6—700 ccm. Im rechten Pleuraraum serös-eitrige Feuchtigkeit. Auf der Lunge in den unteren Partien fibrinöse Beläge. Milz 12 : 8 : 2. Darm: Eine Reihe Substanzverluste (unteres Ileum und Coecum), an denen nekrotische Massen nicht mehr zu bemerken sind. Die Ränder liegen überall an.

Fall 13. Jakob F., geb. 11. 10. 1873. Tag der Aufnahme 14. 12. 13.

Anamnese: Pat., der sehr benommen ist, wird vom Krankenhaus hierher überwiesen. Er lag dort schon 8 Tage krank. Er hat seit 10 Tagen hohes Fieber. Durchfälle. Auf Fragen gibt er nur sehr langsam Antwort.

Status praesens: Kräftig gebauter Mann in gutem Ernährungszustande; Sensorium benommen. Zunge belegt. Temp. 40,2°. Keine Geräusche über der Lunge zu hören. Nirgends Druckempfindlichkeit. Keine Milzdämpfung. Durchfälle sind erbsenbreiförmig. Albumen negativ, Saccharum negativ, Diazo positiv. Leukocyten 3400.

Verlauf, Behandlung: Bettruhe. Flüssige Diät. Bei Temperaturen über 39° Bäder von 32° auf 28° C. Impfung mit 0,5 ccm Fornetschen Impfstoff.

15. 12. Lumbalpunction. Es werden etwa 5 ccm Spinalflüssigkeit abgelassen. Nackenstarre. Das Sensorium ist immer noch stark getrübt. Milzdämpfung kann man nicht feststellen. 0,5 ccm Fornetscher Impfstoff.

16. 12. Keine Besserung im Befinden. Pat. lässt heute unter sich gehen. Temperaturen immer noch hoch. 2 Bäder.

17. 12. Morgens geht mit dem Stuhl reichlich Blut ab. Gleichzeitig erfolgt Erbrechen. Der Leib ist aufgetrieben. Eisblase. Die Temperatur ist stark gesunken. Impfung mit 1,5 F. I.

18. 12. Blutiger Stuhl wird heute wieder entleert. Gelatineinjection.

21. 12. Blutiger Stuhl auch heute wieder. Sensorium stark getrübt.

22. 12. Reichlich mit Blut vermischter Stuhl. Milzdämpfung ist nicht festzustellen. Pat. ist nicht bei Bewusstsein.

24. 12. Keine Aenderung im Befinden. Puls sehr klein.

25. 12. Exitus.

Sectionsbefund: Schädel: harte Hirnhaut leicht getrübt. Subarachnoidealraum besonders auf der Scheitelhöhe mit einer sulzigen Masse angefüllt. Bauchsitus:



Schwellung der Mesenterialdrüsen, im unteren Ileum Serosa stellenweise gerötet und mit kleinen, hirsekorngrossen Auflagerungen, anscheinend fibrinöser Natur, bedeckt. Lungen: alte Schwielen. Rechts leichte Verwachsungen mit der Brustwand. Milz: 12 : 7 : 4. Darm: im unteren Ileum Geschwüre mit wallartig aufgeworfenen Rändern. Muscularis blossgelegt, an einigen Stellen gallig imbibierte Reste, besonders in der Gegend der Valvula Bauhini. Leber: etwas parenchymatöse Trübung.

Fall 14. Richard Z., geb. 29. 6. 1899. Tag der Aufnahme 1. 4. 1914. Tag der Entlassung 15. 6. 1914.

Anamnese: Frühere Anamnese o. B. Die jetzige Krankheit begann am 24. 3. mit allgemeiner Schwäche, Fieber, Durchfällen. Wird heute mit der Diagnose Typhus eingewiesen.

Status praesens: Gut genährter junger Mann. Sensorium benommen. Temperatur 38,7°. Puls regelmässig, beschleunigt, 4mal 30. Herztöne rein. Herzgrenzen normal. Abdomen weich, nirgends druckempfindlich. Milzdämpfung. Milz unter dem Rippenbogen palpabel. Leber nicht vergrössert. Es bestehen erbsenbreiförmige Durchfälle. Im Stuhl: Typhus positiv. Urin klar. Albumen und Saccharum negativ. Diazo? Widal positiv. Leukocyten 4600. Reflexe normal, Zunge belegt.

Verlauf, Behandlung: Bettruhe. 3. Form. Bei Temperaturen über 39° C Bäder von 34—32° C.

4. 4. Zustand unverändert. Fornet-Impfstoff 0,5.

5. 4. Typhusimpfstoff 1,0.

6. 4. Typhusimpfstoff 1,5.

8. 4. Die Temperaturen sind zur Norm abgefallen. Der bis heute benommene Pat. hat ein freies Sensorium. Milzdämpfung besteht noch. Leib weich. Die Durchfälle sind geschwunden.

11. 4. Keine Milzdämpfung mehr. Allgemeines Wohlbefinden. Pat. hat grossen Appetit. 2. Form.

17. 4. 1. Stuhl- und Urinuntersuchung: Typhus negativ.

24. 4. 2. Untersuchung Stuhl: Typhus positiv, Urin: Typhus negativ, Widal positiv.

1. 5. Stuhl und Urin: Typhus negativ.

8. u. 15. 5. Stuhl: Typhus positiv. Urin: Typhus negativ.

18. 5. Pat. klagt über Erbrechen.

20. 5. Magenuntersuchung: Gesamtacidität 20, freie HCl.

22. 5. Stuhl: Typhus positiv. Urin: Typhus negativ.

25. 5. Kein Erbrechen mehr. Allgemeines Wohlbefinden.

29. 5., 5. u. 12. 6. Stuhl und Urin: Typhus negativ.

15. 6. Geheilt entlassen.

Wenn wir diese Fälle prüfen, inwieweit eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes durch den Fornetschen Impfstoff daraus entnommen werden kann, so kommen dafür in erster Linie drei in Betracht, die Fälle 7, 11 und 14.

Alle drei bieten bei der Aufnahme ein ziemlich schweres Krankheitsbild und werden mit benommenem Sensorium eingeliefert. Am 2. bis 4. Tage nach der Impfung sinken die Temperaturen zur Norm ab, während gleichzeitig die Krankheit selbst einen subjectiv sehr leichten Charakter annimmt und in allen drei Fällen sehr kurz und sozusagen abortiv verläuft (bei Fall 11 treten am 29. 12. und 5. 1. noch zweimal Steigerung auf 39,6° ein, am nächsten Tag aber kehrt die Temperatur wieder zur Norm zurück).

In weiteren drei Fällen (4, 9, 10) tritt 3—5 Tage nach der Impfung eine deutliche Senkung der Temperaturkurve ein, die dauernd erheblich niedriger bleibt als vorher und allmählich in definitive Entfieberung über-



geht. Die Fälle 4 und 10 sind freilich erst Ende der 3. Woche geimpft, so dass zeitlich schon sowieso ein Sinken der Temperatur zu erwarten war, und daher vorsichtig zu bewerten; bei Fall 9, dem der graviden Marie W., ist nicht ganz klar, ob im Mai wirklich eine leichte Erkrankung an Typhus bestand, die in ein latentes Stadium übergegangen und nun erst wieder exacerbiert war.

Eine deutliche Beeinflussung der Temperaturkurven lässt sich in den übrigen acht Fällen nicht feststellen. Betont sei aber, dass bei Fall 6, der ein sehr schweres Krankheitsbild bot, so dass trotz der vorgeschrittenen Zeit der Versuch einer Besserung durch die Impfung gemacht wurde, sich nach mündlichem Bericht (in der Krankengeschichte leider nicht angegeben) eine auffallende subjective Besserung zeigte. Eine stärkere örtliche Schmerzhaftigkeit an der Injectionsstelle trat nur in Fall 2 auf. Im übrigen wurden alle Injectionen ohne irgend welche Beschwerden in dieser Hinsicht vertragen. Collapserscheinungen zeigten sich in den Fällen 2 und 5 als mögliche Folge der Impfung, immerhin bestand beim ersten gleichzeitig Pneumonie und der andere hatte schon bei der Aufnahme einen Puls von 130 in der Minute und zeigte später die Erscheinungen einer Myocarditis.

Die letal endenden Fälle 12 und 13 können aus der Bewertung ausscheiden; beide kamen schon mit deutlichen meningitischen Erscheinungen zur Aufnahme. Im ersten Fall lag neben dem durch die Section bestätigten Typhus Staphylokokkensepsis vor, der zweite Fall war gleichfalls von vornherein als hoffnungslos zu bezeichnen; ob die starken Darmblutungen vielleicht teilweise auf Rechnung der Impfung gestellt werden können, bleibe dahingestellt.

Kurz zusammengefasst möchte ich mein Urteil über das Resultat der therapeutischen Impfung mit dem Fornetschen Impfstoff bezüglich dieser 14 Fälle dahin abgeben: das Material selbst ist, wie schon gesagt, für weitergehende Schlüsse zu klein. Ungünstig für die Beurteilung ist ebenso die meistens späte Impfung der Patienten. Immerhin ist es auffallend, dass drei Fälle, die nach dem klinischen Bilde bei der Aufnahme als mindestens mittelschwere anzusehen waren, nach der therapeutischen Impfung beinahe abortiv verlaufen sind. Auffallend und zu weiteren Versuchen ermunternd sind auch die zweifellos zu beobachtenden subjectiven Besserungen im Allgemeinbefinden, die einer Verminderung toxisch wirkender Krankheitseinflüsse zu entsprechen scheinen und am besten durch vermehrte Bildung von Bakteriolysinen und sofort anschliessenden entgiftenden Abbau des Endotoxins zu erklären sind. (Diese subjective Besserung und der leichtere Verlauf wäre analog zu bewerten der in den Krankenberichten über trotz prophylaktischer Impfung ausgebrochenen Typhus stets betonten leichten Art der Erkrankung, analog auch den Erfolgen in dieser Hinsicht bei Serumtherapie und anderen therapeutisch verwandten Behandlungsmethoden, z. B. mit Organextracten hoch immunisierter Tiere nach Jez.)

Ein so negatives Urteil, wie es Allenbach nach 8 Fällen der Strassburger medicinischen Klinik fällt — m. W. der einzige bisher in der Literatur veröffentlichte Bericht über therapeutische Versuche mit dem Fornetschen Impfstoff —, lässt sich aus meinen Fällen nicht ableiten.



Was speciell den Fornetschen Impfstoff angeht, so haben wir in ihm ein gut antigenes Vaccin vor uns, dessen Hauptvorzug die, auch nach anderen Berichten, sehr geringe Localreaction und dadurch angenehme Anwendung am Krankenbett bildet. Bei den zu weiteren Versuchen ermunternden Erfolgen der therapeutischen Vaccination beim Typhus abdominalis bildet er gerade deswegen ein angenehmes und brauchbares Product.

Zum Schluss drängt es mich, meinem Vater für die Ueberlassung des Themas und seine Hilfe meinen herzlichsten Dank auszusprechen, ganz besonders aber auch Herrn Prof. Dr. Haendel (Director des Königl. Instituts für Hygiene und Infectionskrankheiten zu Saarbrücken) für seine stets hilfsbereite, liebenswürdige Unterstützung durch praktische bakteriologische Unterweisung ebenso wie durch Beratung bei Anordnung der Arbeit und Literaturnachweis ergebenst und herzlichst zu danken.

Literatur-Nachweis.

1. Kolle-Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, insbes. Bd. 3: W. Fornet, Immunität bei Typhus. (Dortselbst ausführl. Literatur-Verzeichnis.)
2. Fornet, Ergebnisse und Probleme der Typhusforschung. Ergebnisse d. inneren Med. u. Kinderheilk. Bd. 11. (Ebenfalls mit ausführl. Literatur-Verzeichnis.)
3. Derselbe, Ein neues, eiweissarmes Typhusvaccin. Verhandl. d. 15. Internat. Congresses f. Hygiene u. Demographie.
4. Derselbe, Typhusentstehung, Typhusverhütung. Ebenda.
5. Bulletin Office International d'Hygiène publique. Bd. 1910, 1911, 1912, 1913.
6. Annales de l'Institut Pasteur. 1913. Vol. 27. p. 607—611.
7. Centralblatt für Bakteriologie. Referate. 1914. Bd. 60.
8. Eugen Fraenkel, Ueber specifische Behandlung des Typhus abdominalis. Deutsche med. Wochenschr. 1893.
9. Pfeiffer u. Kolle, Ueber Schutzimpfung gegen Cholera und Typhus mit conserviertem Impfstoff. Ebenda. 1898.
10. G. Seifert, Active Immunität und negative Phase. Zeitschr. f. Hygiene u. Infectionskrankh. 1912. Bd. 71.
11. Lénard, Studien über die Wirkung des Typhusimmunserums bei der intraperitonealen Typhusinfection des Meerschweinchens. Ebenda. 1911. Bd. 68.
12. Förster, Quantitative Untersuchungen über die agglutinierende und baktericide Wirkung des Blutserums von Typhuskranken und -Reconvalescenten. Ebenda. 1897. Bd. 24.
13. Petruschky, Versuche zur spec. Behandlung des Typhus abdominalis. Ebenda. 1902. Bd. 40.
14. Allenbach, Zur Vaccinetherapie des Typhus abdominalis. Münchner med. Wochenschr. 1914. Nr. 18.
15. Pfeiffer-Bessau, Ueber die Grundlagen einer Serumtherapie des Typhus abdominalis. Ebenda. 1912. S. 1895.
16. Flügge, Lehrbuch der Hygiene.
17. H. Dieudonné, Immunität, Schutzimpfung, Serumtherapie. 1913.
18. R. Kraus, Immunität, Immunodiagnostik und -therapie. Spec. Pathol. u. Therap. innerer Krankh. Herausg.: Kraus u. Brugsch. Bd. 2. S. 1.



XVIII.

Aus dem Roten Kreuz-Spital in Budapest
(Director: Privatdocent Dr. Béla von Imrédy).

Die Opsiurie.

Von

Oberarzt Dr. **Ludwig v. Szöllösy.**

Der Satz Rosenbachs, den er bezüglich der Herzkrankheiten als erster aussprach, nämlich dass es für den Arzt weniger die Art der Erkrankung, als viel eher die Leistungsfähigkeit der Herzmusculatur in Betracht kommt, hat sich allmählich auf weitere Gebiete der Diagnostik erstreckt. Wir können uns noch sehr gut an jene Richtung erinnern, die vor allem bestrebt war, den pathologisch-anatomischen Veränderungen bei den einzelnen Krankheiten sozusagen schon in vivo nachzuforschen, und die Umwandlung, wodurch die pathologisch veränderte Function der Organe in den Vordergrund geschoben wurde, zu erkennen, war das eigentliche Hauptziel unseres Strebens. Freilich handelt es sich heute nicht darum, die pathologische Anatomie ihrer alten Würde zu berauben, nur hat sich ihr Wert gewissermassen verschoben, durch die neugewonnenen Werte einer functionellen Diagnostik ergänzt. Die Functionsprüfungen des Herzens haben sich besonders seit der genaueren Ausbildung der polygraphischen und elektrocardiographischen Methoden beinahe zu einer neuen, selbständigen Wissenschaft ausgebildet. Die functionelle Diagnostik des Verdauungsapparates, die seinerzeit mit dem bescheidenen Einführen der Magensonde begann, umgreift jetzt ein nahezu unübersehbares, buntes Feld, und so erging es auch mit dem uropoëtischen System. In letzter Hinsicht gehören ja auch die sogenannten biologischen Methoden auf dieses Blatt.

Verhältnismässig spät, aber umso intensiver begann man sich mit der Leber in diesem Sinne zu beschäftigen, und in den letzten Jahren erschien eine grosse Reihe hervorragender Arbeiten, die eine nähere Einsicht in die Mechanik der Lebertätigkeit zu gewähren bestrebt waren. Merkwürdigerweise beschäftigte man sich beinahe immer nur mit dem Leberparenchym. Die Rolle der Leber im Kohlehydratstoffwechsel steht auch heute noch im Vordergrund; die Belastungsproben mit Lävulose, Dextrose, Galaktose, dann auch die Controllproben auf die Glykuronsäurepaarung, all die Methoden geben uns nur über das Leberparenchym Aufschluss. Es mag ja auch richtig sein, dass das eigentliche Drüsengewebe als das wichtigere und gleichzeitig auch interessantere angesehen wird, — immerhin aber handelt es sich um ein Organ, dessen Interstitium eine weitaus complicicrtere Aufgabe erfüllen muss, als einfach als Stützgewebe für das Parenchym zu dienen. Es ist eine alte Erfahrungstatsache, dass der portale Kreislauf eng mit dem Leberinterstitium verknüpft ist, und was dieser Kreislauf für den gesamten Verdauungs-



apparat bedeutet, braucht hier nicht weiter erörtert zu werden. Die Schlüsse aber, die aus eventuellen Störungen im Portalgebiet unter Umständen gezogen werden dürfen, reichen oft weit über die Grenzen der engeren Pathologie der Digestionsorgane hinaus.

Die ersten Versuche, die in dem Sinne einer Functionsprüfung des Leberinterstitiums von einigen französischen Autoren (unter denen ich vor allen Gilbert, Villaret und Lereboullet nennen muss) angestellt wurden, sind gleich am Anfang dieses Jahrhunderts veröffentlicht worden. Es ist fast staunenswert, wie wenig Wiederklang diese so einfachen und doch so sinnreichen Untersuchungen fanden, — nicht bloss in Deutschland, sondern auch in Frankreich selbst. Ihre Methodik ist überhaupt die einfachste, die man sich denken kann, und wenn auch die Resultate nicht unfehlbar sind, so verdienen sie doch mitunter einen gewissen Rang in der Reihe jener vielen Einzelheiten, worauf sich eine Diagnose aufbauen lässt. Die französischen Forscher beschränkten sich aber fast ausschliesslich auf die Untersuchung leberkranker Individuen, und so konnten sie eine gewisse Einseitigkeit in ihren Schlüssen nicht vermeiden. Ich nahm mir vor, eine Reihe von Patienten ohne Rücksicht auf ihr Leiden dem sogenannten opsiurischen Versuch zu unterziehen. Die folgenden Blätter sollen sowohl über diese Versuche, als überhaupt über die ganze Frage Bericht erstatten.

Das Wort Opsiurie bedeutet (ὄψιος = verspätet, langsam) die Verzögerung in der Urinausscheidung. Diese Verzögerung muss nicht mit einer Verminderung der Urinmenge verbunden sein: die Oligurie und die Opsiurie können zwar nebeneinander, aber auch einzeln auftreten. Wenn wir die Sache ganz schematisch darstellen wollten, so können wir Folgendes sagen: Vom allgemeinen Flüssigkeitsmangel des Organismus abgesehen, muss die Oligurie als eine Störung der spezifischen Nierentätigkeit aufgefasst werden. Diese Störung besteht in der mehr oder weniger continuierlichen Herabsetzung der Urinausscheidung. Was die Ursache dieser renalen Störung ist, — ob eine Nephritis, ein Herzleiden mit der damit verbundenen Stauung in den Nieren, eine vorübergehende Erkrankung des Nierenparenchyms, oder eine der anderen zahlreichen Ursachen, kommt dann in zweiter Reihe in Betracht. Was wir dagegen unter Opsiurie zu verstehen haben, lässt sich am besten durch folgenden Versuch erklären: Wenn ein normaler Mensch nach einer grösseren Pause (etwa 12—18 Stunden) eine grössere Menge Flüssigkeit zu sich nimmt, so steigt bei ihm die Urinausscheidung schon im Laufe der nächsten Stunde in die Höhe, erreicht ihren Gipfelpunkt etwa nach zwei Stunden und sinkt dann allmählich wieder. Wir haben eine experimentelle Polyurie ausgelöst, deren Bedeutung für die Pathologie der Nieren schon vielerseits betont wurde. Nun kommt es aber in einer grossen Zahl der Fälle vor, dass die Harnabsonderung nur langsam, beinahe träge zunimmt und der Höhepunkt der Secretion erst viel später eintritt. Dabei können die Nieren vollkommen normal functionieren. Der wesentliche Unterschied zwischen Oligurie und Opsiurie ist eben dieses: die Oligurie hat meistens ihre localen Gründe in den Nieren selbst, die Opsiurie dagegen kann oft bei durchaus gesundem uropoëtischem System auftreten.



Wenn man die ausgeschiedenen Urinmengen bei dem geschilderten Versuch graphisch darstellt, so ergibt sich für die normale Mehrzahl eine Curve, die steil hinaufgeht und ihren höchsten Punkt etwa am Ende der zweiten Stunde erreicht; — in den letztgenannten (opsiurischen) Fällen hingegen ist die Curve flach und ihr höchster Wert entfernt sich vom Ausgangspunkt um mehrere Stunden. Dieses Symptom heisst Opsiurie.

Was nun seine Wertung anbelangt, so müssen wir die normalen physiologischen Vorgänge betrachten, die sich nach Einverleiben einer grösseren Menge möglichst indifferenter Flüssigkeit im gesunden Organismus abspielen. Es kann sich natürlicherweise nur um das gewöhnliche Trinkwasser handeln. Wenn auf nüchternen Magen Wasser getrunken wird, verlässt es den Magen ziemlich rasch und wird eigentlich nur vom Dünndarm aus resorbiert. Wir wissen, dass die resorptive Fähigkeit der Magenschleimhaut so gut wie ganz vernachlässigt werden kann. Die resorbierte Wassermenge kommt in den portalen Kreislauf hinein und muss, um in die Vena cava inf. zu gelangen, erst mit dem Pfortaderblut durch die Leber filtriert werden. Von hier aus gelangt sie in das Herz, und nur nachdem sie den kleinen Kreislauf passiert hat, kann sie auf dem Wege des grossen arteriellen Kreislaufes zu den Nieren geführt und hier ausgeschieden werden.

Freilich ist dieser Weg nicht so schematisch-einfach, wie wir ihn soeben geschildert haben. Tuffier und Lejars und später Gilbert und Villaret haben in einer Reihe schöner und einwandsfreier Versuche bewiesen, dass die Vena portae unter anderen Verbindungen auch mit der Corticalsubstanz der Nieren ständige Anastomosen hat, die sie als Anastomoses capsulo-mésaraïques, noch richtiger als Anastomoses porto-rénales bezeichnet haben. Welche Bedeutung diese Verbindungen in einzelnen Fällen gewinnen können, darauf werden wir später noch kurz zurückkommen. Einstweilen wollen wir noch bei den klaren, einfachen Verhältnissen bleiben und die Anastomosen, die ja sowieso eine untergeordnete Rolle spielen, ausser acht lassen.

Wenn wir nun den vorhin geschilderten Weg des getrunkenen Wassers in seinen einzelnen Abschnitten analysieren, so ergibt sich, dass die Ursache der Opsiurie schon deshalb äusserst mannigfach sein kann, weil sie in einem jeden Abschnitt des Weges angenommen werden darf. Hier liegt, meiner Ansicht nach, vielleicht der einzige grosse Fehler, den die französischen Autoren begangen haben. Sie haben sich allzusehr für die Rolle der Leber und des portalen Kreislaufes interessiert, und daher jene gewisse Einseitigkeit in der Auffassung des Symptoms. Um seine Bedeutung richtig beurteilen zu können, muss man die versuchshalber genossene Wassermenge auf ihrem Wege weiter verfolgen, — vom Oesophagus bis zu den Nieren.

Dieses war der leitende Gedanke meiner Versuche. Der Gang der Untersuchungen war stets ungefähr derselbe, den Gilbert und Lereboullet als ihre vereinfachte Methode angegeben haben: die Patienten erhielten ihr Nachtmahl um 7 Uhr abends und durften nachher keine Flüssigkeit mehr zu sich nehmen. Am darauffolgenden Tage um 7 Uhr früh, also 12 Stunden später, mussten sie ihre Blase entleeren und erhielten gleichzeitig $^1/_2$ Liter gewöhnlichen Trinkwassers, sonst aber gar nichts, und durften auch bis mittags 12 Uhr weder essen, noch trinken.



Pünktlich nach jeder Stunde wurden sie zu urinieren aufgefordert, die stündlichen Harnmengen sind sofort abgemessen worden, und zwar um 8, 9, 10, 11 und 12 Uhr. Damit war der Versuch beendet. Er ist so einfach und so harmlos, dass man ihn ohne weiteres auch in der Privatpraxis anwenden kann, — wenigstens bei Leuten, die intelligent genug sind, die ärztlichen Anweisungen pünktlich einzuhalten und die Urinmessungen zu machen. Die chemische Untersuchung des so gewonnenen Urins ist nur in gewissen speciellen Fällen erforderlich, sonst kann sie auf die gewöhnliche Weise, bei Aufnahme des Status praesens gemacht werden.

Gilbert und Lereboullet verfolgten das Schicksal des getrunkenen Wassers eigentlich 6, sogar 7 Stunden lang. Ich bin bald zur Ueberzeugung gekommen, dass die 5 Stunden vollkommen genügen: was sich überhaupt aus der Untersuchung herausstellen kann, das sieht man in dieser Zeit klar genug. Ein längeres Hinausdehnen des Versuches, mit dem damit verbundenen Fasten und Dursten, könnte manchen Kranken zur Last fallen und wäre ausserdem durchaus zwecklos. Noch viel eher fällt dieser Umstand bei der ursprünglichen Anordnung des Versuches ins Gewicht: der Patient stand 24 Stunden lang in Beobachtung, ohne etwas zu trinken, und die Urinmengen sind vierstündlich abgemessen worden. Als wissenschaftliches Experiment mag dieses Verfahren seine Berechtigung haben, aber wenn eine Untersuchung, die noch dazu nicht über Leben und Tod entscheiden kann, zum Gemeingut der Diagnostik werden will, so muss sie zur möglichst grössten Einfachheit trachten. Die französischen Forscher geben übrigens selbst zu, dass die lange, 24stündige Methode so gut wie gar nichts dem abgekürzten Verfahren voraus hat.

Der Gang der nachfolgenden Erörterungen wird der oben angegebene sein: ich werde trachten, die von mir untersuchten Fälle in jener Reihenfolge zu analysieren, die dem schon früher erwähnten schematischen Wege des getrunkenen Wassers entspricht. Vor allem schicke ich zwei normale Beispiele voraus, um eine Richtschnur zur Beurteilung der pathologischen Bilder zu haben:

Tabelle 1.

Nr.	Name und Alter	Diagnose	Urinmenge 8 Uhr	9	10	11	12
1	M. J., 26 J.	Sine morbo.	90	170	90	40	25
2	E. G., 31 J.	Sine morbo.	80	150	90	45	20

Der Verlauf der Harnsecretion entspricht demnach jenem Typus, der schon von den französischen Forschern für die Norm angegeben wurde. Die Ausscheidung des getrunkenen Wassers steigt ziemlich rasch in die Höhe, sie erreicht ihren Höhepunkt etwa gegen das Ende der zweiten Stunde und nimmt dann allmählich, jedoch verhältnismässig noch immer steil genug, ab. Diesen Typus der Secretionswerte werden wir in den weiter unten mitgeteilten Tabellen noch öfters sehen; ich wählte von den mir zur Verfügung stehenden normalen Fällen nur diese beiden heraus, um die Zahl der Einzelheiten nicht unnötig zu vermehren. Ich weise noch auf die Nummern 3, 5, 6, 7, 8, 15, 16, 31 usw. hin.

Es sind zwei Erscheinungen, die ich jetzt schon betonen möchte und die noch zum normalen Bilde gehören. Die erste ist jene Eigen-



artigkeit, dass in manchen gesunden Fällen das ausgeschiedene Urinquantum mehr als $^1/_2$ Liter, also mehr als die Menge des getrunkenen Wassers beträgt. Wenn dieses Phänomen constant wäre, so könnte man dasselbe leicht dadurch erklären, dass die Urinmengen, die infolge des Wassertrinkens secerniert werden, sich einfach zu jenem Quantum addieren, das auch sonst abgesondert würde. In der Mehrzahl der normalen Fälle geschieht es aber nicht so: meistens finden wir Werte unter 500 ccm. Sicher ist die Sache mit den Schwankungen des Blutdruckes in Zusammenhang; die vergleichenden Untersuchungen aber, die zu einer näheren Besprechung dieser Frage erforderlich wären, stehen mir nicht zur Verfügung.

Die andere Bemerkung bezieht sich auf die eventuelle Verschiebung des Höhepunktes der Urinmengen. Der grösste Wert entspricht meistens der zweiten Stunde, aber nicht selten fällt er mit der ersten, eventuell mit der dritten Stunde zusammen, ohne dass dabei irgend eine pathologische Veränderung anzunehmen wäre. Wir müssen bedenken, dass es ja gewisse Schwankungen im Normalen gibt: streng abgegrenzte Zeitpunkte gehören nicht zum Werkzeug eines lebenden Organismus. Ausserdem darf nicht vergessen werden, dass diese Unterschiede keine wirkliche Verschiebung von einer Stunde bedeuten: vielleicht sind die letzten 15 Minuten der ersten, oder die ersten 15 Minuten der dritten Stunde ausschlaggebend.

Das erste Hindernis, das sich der einverleibten Flüssigkeit entgegenstellen kann, dürfte unter Umständen in der Speiseröhre oder an der Cardia sein, im Sinne von Schlingbeschwerden, die den Durchtritt des Wassers in den Magen erschweren. An und für sich hat die Opsiurie in solchen Fällen nur eine sehr untergeordnete diagnostische Bedeutung, da wir in den meist so charakteristischen subjectiven Symptomen, in der Sondenuntersuchung, und vor allem in den Röntgenstrahlen fast sichere Hilfsmethoden besitzen. Immerhin teile ich in Tabelle 2 die beiden Fälle mit, die ich zu beobachten Gelegenheit hatte.

Tabelle 2.

Nr.	Name und Alter	Diagnose	Urinmenge 8 Uhr	9	10	11	12
3	H. G., 43 J.	Diverticulum oesophagi. — Geringgradiges Passagehindernis.	80	100	50	30	20
4	M. B., 35 J.	Beinahe absolutes Passagehindernis der Cardia.	0	20	0	30	0

Nr. 3 (Diverticulum oesophagi) bietet nichts Bemerkenswertes: der Typus ist durchaus normal, und aus den beiden ersten Werten lässt sich vermuten, dass der Höhepunkt der Urinsecretion dem Anfang der zweiten Stunde entspricht. Die Gesamtmenge betrug 280 ccm, also mehr, als dass auf eine wesentlichere Retention des getrunkenen Wassers im Oesophagusdiverticulum gefolgert werden dürfte. Nr. 4 zeigt dagegen ein selten hochgradiges Bild der Opsiurie, mit stark ausgesprochener Oligurie verbunden. Die Ursache lag an der Cardia selbst, die infolge eines nervösen Krampfes beinahe absolut verschlossen war. Die getrunkene



Flüssigkeit sammelte sich im colossal erweiterten Oesophagus an, sickerte nur sehr langsam in den Magen hinein, und so konnte sie auch zu keinerlei typischen secretorischen Erscheinungen führen. Die Oligurie ist gleichsam auf einen allgemeinen Flüssigkeitsmangel des Organismus zurückzuführen. (Seinerzeit habe ich diesen Fall in der Deutschen med. Wochenschr., 1913, Nr. 46 mitgeteilt.)

Kaum anders gestalten sich die Verhältnisse, wenn die getrunkene Wassermenge in den Magen angelangt ist. Es ist eine alte Erfahrungstatsache, dass der Magen für die Flüssigkeiten kaum mehr als ein Reservoir ist: von einer resorptiven Tätigkeit im wahren Sinne des Wortes kann hier nicht gesprochen werden, am wenigsten in unseren Versuchen, wo es sich um das osmotisch beinahe indifferente Wasser handelt. Wie oft ist darauf hingewiesen worden, dass eben Kranke, die an hochgradiger Mageninsufficienz leiden, durch ein peinliches Durstgefühl gequält werden, obgleich ihr Magen gleichzeitig mehrere Liter Flüssigkeit enthält. Dementsprechend kann auch von einer eventuellen Störung der Magenresorption nicht die Rede sein. Was uns aber umsomehr interessieren muss, das ist der Uebertritt des Wassers in das eigentlich resorbierende Organ, in den Dünndarm, kurz: die motorische Tätigkeit des Magens.

Tabelle 3.

Nr.	Name und Alter	Diagnose	Urinmenge				
			8	9	10	11	12
			Uhr				
5	St. B., 25 J.	Geringgradige Gastroptose, sonst normale Verhältnisse.	190	375	100	170	90
6	T. K., 62 J.	Starke Gastroptose, keine Stauung im Magen.	90	110	130	20	0
7	G. L., 30 J.	Mässige Gastroptose, sonst normale Verhältnisse.	30	230	100	45	20
8	V. B., 50 J.	Hochgradige, atonische Magenerweiterung, ohne Stauung.	100	280	80	40	20
9	Sz. Gg., 48 J.	Carcinoma ventriculi, ohne Stauung oder Dilatation.	40	200	140	30	30
10	K. A., 31 J.	Enteroptosis universalis, keine Stauung im Magen.	50	125	75	20	35

Was zuerst Tabelle 3 betrifft, so sind hier 6 Fälle von mehr oder weniger hochgradiger Gastroptose dargestellt, die aber alle keine nennenswerte Störung der Magenentleerung aufwiesen, trotz der ziemlich deutlichen subjectiven Beschwerden (Völle, Magendruck, epigastriale Schmerzen usw.). Die ganze Tabelle kann schlechthin als normal betrachtet werden, zum Zeichen dafür, dass es bei der opsiurischen Probe nur auf die motorische Tätigkeit des Magens ankommt, soweit wir dieses Organ mit in Betracht ziehen wollen. So waren auch die Werte in Fall 9, wo es sich um einen ziemlich vorgeschrittenen Magenkrebs handelte, der aber keine Entleerungsstörungen verursachte, durchaus der Norm entsprechend. Es war dem Röntgenbilde nach ein Cancer en cuirasse, so dass eine Magenresorption wirklich nicht angenommen werden durfte: es kam lediglich nur auf die Entleerung des Magens an, welche hier ungestört war.



Noch deutlicher kommt dies zur Geltung, wenn wir Tabelle 4 analysieren.

Tabelle 4.

Nr.	Name und Alter	Diagnose	Urinmenge 8 Uhr	9	10	11	12
11	F. J., 30 J.	Gastroenterostomie nach Ulcus pylori. Kein Pylorusverschluss. Circulus vitiosus.	25	60	35	20	0
12	G. V., 56 J.	Carcinoma ventriculi, sehr grosse Stauung im Magen.	0	0	0	0	0
13	S. S., 44 J.	Verosimiliter Carcinoma ventr. Hochgradige Magenatonie und Dilatation. Stauung.	11	12	15	22	20
14	A. F., 31 J.	Magenerweiterung und Stauung infolge Ulcusnarbe am Pylorus.	25	25	30	35	15

Der erste der hier angegebenen Fälle betrifft eine Patientin, bei der infolge eines Pylorusgeschwürs (das aber ursprünglich zu keiner musculären Insufficienz führte) die Gastroenterostomie vorgenommen wurde, ohne gleichzeitige Ausschaltung des Pylorus. Bald nach der Operation stellten sich die Symptome eines Circulus vitiosus ein; der opsiurische Versuch ergab das Bild einer ausgesprochenen Oligurie, und viel weniger jenes der wahren Opsiurie. Der Typus der Harnsecretion steht dem gesunden Bilde ziemlich nahe, aber die einzelnen Werte sind so niedrig, dass sie graphisch dargestellt eine flache Curve ergeben würden. (Zwischen 10 und 11 Uhr Erbrechen, daher vielleicht der niedrige Wert um 11 und der 0-Wert um 12 Uhr.) Ein Circulus vitiosus bedeutet zwar für das Leben des Patienten ungefähr dasselbe, was ein absoluter Pylorusverschluss, aber im opsiurischen Versuch ergibt sich ein grosser Unterschied zwischen Fall 11 und den anderen 3 von Tabelle 4. Der Circulus vitiosus setzt notwendigerweise voraus, dass ein Teil des Mageninhaltes in den Dünndarm hineingelangt. Wenn auch seine Verweildauer eine sehr kurze ist, da er wieder in den Magen zurückkommt, so bedeutet diese Zeit für ein vorwiegend resorbierendes Organ doch etwas, und ein Teil der Flüssigkeit kann zur Aufsaugung gelangen. Die Oligurie selbst ist schon durch das häufige Erbrechen und den damit verbundenen Flüssigkeitsverlust hinreichend erklärt, für eine Opsiurie, also für eine Verzögerung der Harnsecretion liegt aber gar kein Grund vor.

Anders gestalten sich die Verhältnisse in den übrigen 3 Fällen. Nr. 12 kann hier am schnellsten abgefertigt werden: die motorische Insufficienz des Magens erreichte einen beinahe absoluten Grad, so dass der stark kachektische Patient, um den es sich handelte, während der 5 Stunden des Versuches keinen Tropfen Urin absondern konnte. Die zwei letzten Fälle gehören gewissermassen in dieselbe Kategorie: überall eine sehr deutliche Störung des Uebertrittes des Mageninhaltes in den Darm. Die gewonnenen Resultate sprechen eigentlich nicht nur für Opsiurie, sondern auch für eine gleichzeitige Oligurie. Diese Erscheinung lässt sich aus jenem Umstand erklären, dass das Uebertreten des getrunkenen Wassers in den Dünndarm nur allmählich geschieht, es erstreckt sich auf einen viel längeren Zeitabschnitt, als beim gesunden



Menschen. Wir müssen uns die Verhältnisse folgenderweise vorstellen: Wenn sich der gesunde Magen binnen einer kurzen Zeit in den Dünndarm entleert hat, wird der Organismus von der resorbierten Wassermenge wie überschwemmt, so dass die Nieren mit einer rasch gesteigerten Tätigkeit das gestörte Gleichgewicht wieder herzustellen trachten. Wenn aber die Entleerung des Magens durch irgendwelche Verhältnisse stark gehemmt ist, dann gelangt das Wasser nur allmählich in den resorbierenden Dünndarm, und die gewöhnliche, ruhige Function der Nieren genügt, um einer Ueberschwemmung der Blutbahn mit Wasser vorzubeugen. Dass es doch zu einem Höhepunkt der Urinausscheidung kam, und zwar in beiden Fällen erst in der vierten Stunde, das würde so viel bedeuten, dass die Musculatur des Magens etwa in der dritten Stunde die grössten Anstrengungen machte. Wie wenig Erfolg diese Anstrengungen hatten, das zeigt sich eben in den opsiurischen Werten am besten. Und gleichzeitig liefert der opsiurische Versuch auch einen Beweis dafür, dass der Magen kein Wasser zu resorbieren fähig ist. Dies deckt sich vollkommen mit jenem Satz, den Boas in der Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte in Wien vor 2 Jahren so klar formuliert hat: 24stündige Urinmengen, die bei regelmässiger Messung wesentlich unter 1000 liegen, zeigen einen hohen Grad von Pylorusstenose an, und umgekehrt.

Das Wichtigste aber, was aus dem Vorhergesagten gefolgert werden darf, ist der practische Wert des opsiurischen Versuches, wenn es sich darum handelt, die verzögerte Entleerung des Magens festzustellen, oder eine organische Pylorusstenose von einem Pylorospasmus zu unterscheiden. Dort, wo wir den Patienten radiologisch untersuchen können, brauchen wir natürlich die opsiurische Probe nicht; wenn aber — was doch in der alltäglichen Praxis weitaus häufiger der Fall ist — die Röntgenoskopie aus irgend einem Grunde unmöglich ist, so kann uns dieser ganz einfache Versuch wertvolle Dienste leisten. Dass die motorische Insufficienz des Magens die Ursache der Opsiurie sein kann, haben wir soeben besprochen. Wir können nun den Versuch, wenn es sich um die Frage handelt, ob diese Insufficienz organischer oder functioneller Natur ist, wiederholen, und zwar nach subcutaner Papaverininjection. Es ist röntgenologisch bewiesen, dass das Papaverin die spastische Contractur aufhebt, und so muss eine Opsiurie, die auf Pylorospasmus beruhte, infolge der Papaverinwirkung aufhören.

Das weitere Schicksal des in den Dünndarm angelangten Wassers lässt sich im ersten Abschnitt seines Weges ziemlich schwer verfolgen. Die motorischen und die specifisch resorptiven Verhältnisse können wir bisher noch sehr mangelhaft analysieren. Krankheiten, die sich auf eine kurze Strecke des Dünndarms beschränken, kommen wegen der Gesamtlänge des Organs entweder nicht in Betracht (z. B. geschwürige Processe, nicht stark stenosierende Tumoren), oder aber sie verursachen so fulminante Erscheinungen, dass selbst die Möglichkeit des opsiurischen Versuchs in den Hintergrund tritt (z. B. Volvulus, Invagination, stark stenosierende Tumoren usw.).

Eine sich auf die ganze Dünndarminnenfläche erstreckende Störung der Flüssigkeitsresorption liesse sich am ehesten bei den acut entzünd-



lichen Processen annehmen, hier stösst aber die Untersuchung selbst auf manche Schwierigkeiten. Die peristaltische Unruhe des Dünndarms einerseits, die mit der Diarrhoe eventuell verbundene hochgradige intestinale Transsudation andererseits, complicieren unsere Aufgabe, so dass es beinahe unmöglich ist, die beiden Factoren auseinanderzuhalten. So sehen wir in Fall 17 der Tabelle 5 einen ausgesprochen oligurischen Typus, aber keine wirkliche Opsiurie. Die beiden anderen Fälle gehören nur teilweise in diese Kategorie: sie betreffen zwei Patienten mit primärer habitueller Obstipation. Wenn wir dieses Leiden als eine Dickdarmneurose auffassen wollten, so wäre es ein Fehler, diese Fälle hier einzureihen. Ich glaube aber, man kann sich vor jener Auffassung nicht verschliessen, dass der nervöse Mechanismus der Darmbewegungen, teilweise mit der Magenperistaltik verbunden, sich über den ganzen Darmkanal hin fortsetzt, und damit wäre auch die Teilnahme des Dünndarms an der habituellen Obstipation, im Princip wenigstens, annehmbar. So viel zu meiner eigenen Entschuldigung, weshalb ich die Fälle 15 und 16 hier angeführt habe; beide weisen durchaus normale Werte auf, zum Zeichen, dass die Wasserresorption vom Dünndarm aus anstandslos geschehen konnte.

Tabelle 5.

Nr.	Name und Alter	Diagnose	Urinmenge 8 Uhr	9	10	11	12
15	F. A., 28 J.	Obsitpatio habitualis.	40	100	75	30	20
16	B. J., 34 J.	Ostipatio habitualis spastica.	100	300	100	50	35
17	G. J., 41 J.	Enteritis catarrhalis acuta.	20	40	20	?	20

Das resorbierte Wasser kommt nun in den Strom der Vena portae, und muss seinen Weg durch das portale Netzwerk der Leber machen. Damit sind wir vielleicht an die wichtigste Station jenes Kreislaufes angelangt, der für das getrunkene Wasser schematisch angegeben wurde. Die bisherigen Untersuchungen der französischen Autoren, soweit sie mir wenigstens bekannt sind, bezogen sich nur auf diesen Abschnitt. Bevor ich auf die Analyse meiner eigenen einschlägigen Fälle übergehe, sei es mir erlaubt, eine kurze theoretische Bemerkung vorauszuschicken.

Die Schnelligkeit, mit der das portale Blut die Leber durchströmen kann, hängt einerseits vom Unterschiede des Blutdruckes in der Vena portae und in der Vena hepatica, andererseits von jenem Hindernisse ab, das durch die Beschaffenheit der inter- und intraacinösen Lebercapillaren bedingt ist. Wenn der opsiurische Versuch an einem gesunden Menschen gemacht wird, so verursacht die schnell resorbierte Wassermenge eine deutliche (experimentell bewiesene) Steigerung des portalen Blutdruckes, und zwar ungefähr um das doppelte des ursprünglichen Wertes. (Dieselbe Erscheinung wurde schon früher für die Vena portae vor und während der Verdauung von den verschiedensten Forschern festgestellt.) Infolge dieser portalen Drucksteigerung („Hypertension portale“ der Franzosen) wird die Durchströmung der Leber beschleunigt, und als unmittelbare Folge dieser Beschleunigung tritt eine, wenn auch verhältnis-



mässig geringere, Steigerung des Blutdruckes in der Vena hepatica ein. Dadurch wird aber die Circulation des ganzen Körpers beeinflusst: es entsteht eine arterielle Blutdrucksteigerung im Organismus, die durch die lebhaftere Nierentätigkeit ausgeglichen wird. Die einfache Polyurie nach einer grösseren Wasserportion ist nur auf diese Weise zu erklären. Die Blutdrucksteigerung in der Vena hepatica ist von den französischen Autoren als „Hypertension sushépatique" bezeichnet worden. Ich würde vorschlagen, der Einfachheit und Gleichmässigkeit halber von einem infrahepatischen und suprahepatischen Blutdruck zu sprechen, womit der Blutdruck in der Vena portae bzw. in der Vena hepatica gemeint ist.

Wenn nun das Lebergewebe infolge irgend einer Ursache dem portalen Blutstrom ein übernormales Hindernis entgegenstellt (die Pfortaderthrombose und die Pylephlebitis wollen wir hier ausser acht lassen), so wird beim geschilderten Versuch der infrahepatische Druck noch mehr gesteigert, um jenes Hindernis überwinden zu können. Es kommt nun auf die Umstände an, ob dieses gelingt oder nicht. Die Möglichkeit einer Compensation des Hindernisses lässt sich zwar speculativ vorstellen, aber in Wirklichkeit sind die physiologischen Verhältnisse dafür wenig günstig. Das Quellgebiet der Vena portae hat kein musculöses Organ zur Verfügung, welches mit seinen Reservekräften für die Compensierung eintreten würde; das Herz, der eigentliche Motor, vermag durch das Capillarnetz der Abdominalorgane kaum etwas nachzuhelfen, und die Rolle der Muskelelemente der Darmzotten kommt sicher nicht in Erwägung[1]). So muss infolge derselben Ursache, die die infrahepatische Drucksteigerung ausgelöst hat, eine Verringerung des suprahepatischen Blutdruckes entstehen, was wiederum für den gesamten Kreislauf des Körpers und somit auch für die Nierentätigkeit, nicht ohne Folgen bleiben kann.

Die Blutdrucksteigerung in der Vena portae hat aber noch eine andere Folge. Wenn der infrahepatische Druck eine gewisse Höhe erreicht hat, muss er natürlicherweise die Resorption des im Dünndarm vorhandenen Wassers erschweren; — diese kann nur langsam stattfinden, sowie sich der portale Blutdruck gegen die Vena hepatica zu allmählich ausgleicht. Wie schnell sich solche Verhältnisse im Magendarmkanal fühlen lassen, ergibt sich aus manchen bekannten Tatsachen, wie z. B. das gewöhnliche Erscheinen von Varicen im Magen und Darm bei Lebercirrhosen. Nun haben wir beide Ursachen der Opsiurie vor uns: die Steigerung des infrahepatischen Blutdruckes mit der damit verbundenen Verzögerung der Wasserresorption und das Herabsinken des suprahepatischen Blutdruckes, kurz: die suprahepatische Hypotension.

Nun wollen wir zur näheren Betrachtung der Tabelle 6 übergehen, wo die Ergebnisse von 41 opsiurisch untersuchten Leberkranken zu-

1) Wie weit hier die active Mitarbeit der Pfortader eine Rolle spielen könnte, da dieselbe eine starke circuläre Musculatur besitzt (Köppe), bleibt eine Frage für sich. Allerdings ist die active Tätigkeit der Gefässmusculatur bis heute noch nicht bewiesen, und selbst wenn eine gewisse Compensierung durch die Pfortader möglich wäre, wie Franke es behauptet, so kann sie kaum eine praktische Bedeutung haben. Ob die functionelle Störung erst mit dem Versagen dieser compensatorischen portalen Arbeit beginnt oder nicht, ist klinisch vollständig nebensächlich.



Tabelle 6.

Nr.	Name und Alter	Diagnose	Urinmenge 8 Uhr	9 Uhr	10 Uhr	11 Uhr	12 Uhr
18	G. J., 51 J.	Seit 4 Jahren bestehende Cholelithiasis, mit zeitweiligen heftigen Anfällen. Leber nicht tastbar.	200	280	90	70	40
19	K. G., 54 J.	Seit $^1/_2$ Jahr Cholecystitis calculosa, jetzt seit 1 Monat starker Icterus.	130	100	240	80	45
20	L. J., 55 J.	Seit 2 Jahren Cholelithiasis, im letzten $^1/_2$ Jahr häufige Anfälle. Ziemlich indurierte Leber.	30	40	40	20	50
21	R. J., 67 J.	Seit 10 Jahren Cholelithiasis. Seit 7 Wochen ständiger, starker Icterus. Leber vergrössert, etwas hart.	90	70	70	65	50
22	G. E., 47 J.	Vor 7 und 4 Jahren typische Cholelithiasisanfälle, im vorigen Jahr 3 Anfälle. Seitdem ständiges Abnehmen. Icterus. Linker Leberlappen sehr gross, hart; — rechter etwas härter als normal.	40	40	40	40	25
23	M. M., 28 J.	Frischer, acut-katarrhalischer Icterus. Albuminurie.	50	50	50	50	50
24	B. F., 56 J.	Lues hepatis (gummata).	25	40	25	25	25
25	T. S., 41 J.	Sarcoma hepatis (operativ festgestellt).	10	100	60	60	50
26	K. Gy., 62 J.	Carcinoma hepatis.	50	75	25	10	10
27	Sz. J., 34 J.	Lues hepatis (gummata).	80	70	80	80	70
28	R. E., 44 J.	Cirrhosis hepatis.	40	20	20	15	20
29	T. J., 49 J.	Seit mehreren Jahren bestehende Cholelithiasis, starker Icterus. Leber consistent.	25	20	40	25	40
30	M. N., 53 J.	Carcinoma hepatis.	50	120	55	50	40
31	L. J., 33 J.	Cholecystitis acuta sine ictero.	300	200	90	70	30
32	M. L., 36 J.	Cholecystitis chronica, eine einzige Gallensteinkolik.	230	390	140	120	45
33	S. G., 62 J.	Bantische Krankheit. Sehr harte, vergrösserte Leber. Ascites. Immens grosse Milz.	60	40	40	25	25
34	B. K., 26 J.	Icterus catarrhalis acuta.	100	110	35	25	25
35	L. L., 32 J.	Cholecystitis calculosa (seit 2 Jahren keine Beschwerden).	85	220	65	45	40
36	G. L., 51 J.	Carcinoma pancreatis, mit totalem Verschluss des Choledochus. Enorm vergrösserte Leber (Metastasen?), sehr vergrösserte Gallenblase.	0	40	0	30	0
37	H. Ss., 61 J.	Carcinoma vesicae felleae. Keine Lebermetastasen nachweisbar. Icterus.	180	145	120	90	60
38	Sz. S., 54 J.	Typische Lebercirrhose.	40	40	20	20	20
39	T. L., 47 J.	Alcoholismus. Beginnende Lebercirrhose.	50	45	25	25	30
40	P. G., 49 J.	Cholecystitis calculosa chr. Icterus. Indurierte Leber.	40	40	50	50	40
41	K. J., 35 J.	Acuter katarrhalischer Icterus.	40	100	20	20	10
42	K. J., 36 J.	Ohne nachweisbaren Grund sich während des Herumgehens einstellende Leberschwellung. (Myodegeneratio cordis?)	90	35	150	190	40
43	M. G., 58 J.	Carcinoma vesicae felleae? Lebermetastasen?	15	25	20	45	15
44	K. M., 36 J.	Alcoholismus chronicus. Kaum beginnende Hep. interst.	70	170	60	40	20
45	Z. M., 42 J.	Cholecystitis chronica, sine ictero. Leber nicht tastbar.	100	80	25	15	10
46	Z. A., 35 J.	Carcinommetastasen in der Leber (operativ festgestellt).	60	30	20	50	50
47	R. G., 64 J.	Carcinoma ventriculi, mit zahlreichen Lebermetastasen.	40	30	10	12	15
48	R. L., 50 J.	Hepatitis interst. incipiens (alcoholica).	50	40	37	32	30
49	F. S., 52 J.	Echinococcus hepatis.	20	20	20	25	25
		Nach der Operation.	240	55	30	45	40
50	N. S., 49 J.	Seit 10 Jahren häufige typische Cholelithiasisanfälle. Leber gut tastbar, etwas härter.	35	25	40	40	30
51	S. B., 53 J.	Carcinoma ventriculi. Sehr verbreitete Lebermetastasen.	10	10	20	20	10
52	T. F., 64 J.	Carcinoma curvaturae minoris. Einige Lebermetastasen	80	120	80	20	40
53	K. Gy., 54 J.	Alcoholismus chronicus. Hepatitis interst. incipiens.	35	25	10	15	20
54	Sz. O., 26 J.	Cholelithiasis. Leber nicht tastbar. Kein Icterus.	15	35	50	15	20
55	T. E., 41 J.	Cholelithiasis chronica. Icterus minoris gradus.	150	30	60	55	55
56	V. B., 34 J.	Cholelithiasis. Leber nicht tastbar.	70	240	60	30	25
57	B. F., 45 J.	Intumescentia hepatis, ohne nachweisbare Ursache. Myodegeneratio cordis?	200	160	60	35	20
58	B. J., 26 J.	Cholelithiasis (frischer Fall, ohne deutliche Gelbsucht).	40	250	100	40	30



sammengestellt sind. Nr. 23, 34 und 41 beziehen sich auf drei Fälle von acut katarrhalischer Gelbsucht, alle mit den klassischen Symptomen des Leidens. Zwei davon erwiesen sich opsiurisch vollkommen normal, zum Zeichen, dass trotz der Gallenstauung die portale Circulation ungestört blieb. Dagegen zeigt Fall 23 eine ausgesprochene Verzögerung der Urinsecretion, die aus dem Grundleiden schwer abzuleiten ist. Gleichzeitig aber bestand beim Patienten eine leichte Albuminurie und eine ziemlich verlangsamte Herztätigkeit. Ob der opsiurische Typus damit im Zusammenhang ist, möge dahingestellt bleiben.

Dass der acute Icterus, aus welchem Grunde immer er entstanden sei, zu keiner Opsiurie führt, ist schon durch die zahlreichen Beobachtungen der französischen Autoren bewiesen. Selbst wenn wir uns auf den Standpunkt stellen, dass beim Stauungsicterus der Druck in den Gallenkanälchen ein höherer sein muss, als der im Venengeflecht der Acini, so kann dieser Druckunterschied unmöglich als ein Circulationshindernis aufgefasst werden, zumal er durch die Aufnahme der Galle in die Blutbahn ipso facto ausgeglichen wird. Es kann zu keiner infrahepatischen Hypertension kommen. Ebenso muss dasselbe von jenen Cholecystitis-Fällen behauptet werden, die entweder frisch oder in den einzelnen Anfällen selten genug waren, um zu keiner secundären Induration des Lebergewebes geführt zu haben. Nr. 18, 19, 31, 32, 35, 45, 54, 55, 56 und 58 sprechen eindeutig dafür, dass die portale Blutbahn ihrer Aufgabe anstandslos entsprechen konnte. Fall 54 zeigt zwar an und für sich einen oligurischen Charakter, dessen Ursache ich ebensowenig angeben kann, wie die Erklärung der Polyurie in Fall 18 und 19.

In der obigen Zusammenstellung wurde gar keine Rücksicht darauf genommen, ob die Cholecystitis mit Gelbsucht verbunden war oder nicht. Ich glaube, bei der prognostischen Beurteilung der Frage spielt der Icterus nur eine zweitrangige Rolle. Wenn wir von der eventuellen malignen Entartung hier absehen wollen, was ja auf ein anderes Blatt gehört, und wenn wir die chronischen Entzündungen der Gallenblase von jenem Standpunkt aus betrachten, welche Folgeerscheinungen sie in dem Lebergewebe selbst hervorrufen könnten, so stehen die secundären indurativen Processe der Leber im Vordergrund. Und diese können unter Umständen auch dann entstehen, wenn die Cholecystitis nie oder nur selten zu einer ausgesprochenen Gelbsucht geführt hat. Hier gewinnt aber die Frage einen eminent praktischen Wert: die Indicationsstellung eines operativen Eingriffes steht damit im engsten Zusammenhange. Ich will jene noch ganz offene und vielerseits pro und contra behandelte Frage, ob jede Cholecystitis operiert werden sollte oder nicht (besonders insofern sie von Gallensteinen verursacht wird, was ja in der überwiegenden Mehrzahl der Fall ist), nicht berühren. Soviel kann aber aufrecht gehalten werden, dass wenn die chronisch-entzündlichen Processe der Gallenblase und der Gallenwege zu einer consecutiven Verhärtung der Leber, d. h. zu einer Bindegewebswucherung geführt haben, muss die Gallenblase, die eigentliche Urheberin der krankhaften Veränderung, entfernt werden. Eine biliäre Lebercirrhose steht in ihren traurigen Folgen der alkoholischen nicht nach, und je früher wir den Beginn der secun-



dären Lebererkrankung feststellen können, desto grösser ist die Aussicht auf den Erfolg des operativen Eingriffes. Einfach auf den tastenden Finger dürfen wir uns nicht verlassen und wenn einmal die Erscheinungen der Pfortaderstauung vorhanden sind, dann ist es beinahe immer zu spät. Im opsiurischen Versuch haben wir eine wertvolle und — ich betone es nochmals — äusserst einfache Methode, die beginnende Bindegewebswucherung der Leber zu erkennen. Die einschlägigen französischen Mitteilungen sprechen mit grosser Beweiskraft für den obigen Satz, und in den wenigen Fällen, die ich selbst zu beobachten die Gelegenheit hatte, gibt es nur einen einzigen, der einen normalen Verlauf des opsiurischen Versuches aufweisen konnte. Nr. 20, 21, 22, 29, 39, 40, 48, 50 und 53 zeigen durchweg das Bild der Opsiurie, und nur bei Nr. 44, wo die Leber schon ziemlich deutlich tastbar war, fiel der Versuch normal aus. Leider konnte ich das spätere Schicksal dieses Patienten nicht weiter verfolgen. Alle diese Kranken hatten noch kein einziges Symptom irgendeiner portalen Stauung, nur die mehr oder weniger ausgesprochene Tastbarkeit der Leber liess an eine beginnende Induration denken.

In einigen der soeben angegebenen Fälle sehen wir jene Eigenartigkeit auftreten, dass, nachdem die Secretionswerte schon im Abnehmen sind, plötzlich wieder ein höherer Wert erscheint (Nr. 20, 29, 39). Dieser Typus ist von Gilbert und Lippmann als Anisurie bezeichnet worden. Sie ist um so auffallender, als sie beim normalen Verlauf des Versuches so gut wie nie vorkommt. Wie sie mit den pathologischen Veränderungen der Leber in Zusammenhang gebracht werden könnte, dazu fehlt bisher eine einwandsfreie Erklärung; vielleicht wird sie durch die Herztätigkeit verursacht, wie wir es bei der Analyse der folgenden Tabelle sehen werden.

Im Anschluss an die indurativen Processe der Leber will ich noch zwei Fälle ausgesprochener Lebercirrhose erwähnen, beide mit den klassischen klinischen Folgeerscheinungen. Sie sind unter Nr. 28 und 38 angegeben und zeigen das Bild einer nur teilweise ausgesprochenen Opsiurie, da die Anfangswerte der Urinmengen doch etwas höher als die späteren sind. Beide gehören dem oligurischen Typus an, in Nr. 28 mit leichter Anisurie verbunden. Im ersten Augenblick scheint es auffallend zu sein, dass die manifeste, bis zum höchsten Grad entwickelte Lebercirrhose kein deutliches opsiurisches Bild aufweist. Diese Erscheinung ist gar nicht selten, sie ist von den Franzosen öfters beobachtet worden. Ihre Erklärung kann nach Villarets Meinung in jenem niedrigen Blutdruck gegeben sein, der in dem vorgeschrittenen Stadium des Grundleidens, infolge des Ascites und der allgemeinen Körperschwäche entsteht und der zu einer andauernden Oligurie führt. Viel eher wäre ich aber geneigt, für diese scheinbare Besserung der opsiurischen Verhältnisse die schon früher erwähnten portorenalen Anastomosen verantwortlich zu machen. Wir kennen manche Analogien im menschlichen Organismus, wo es stets eine gewisse Zeit dauert, bis die anatomisch vorgebildeten Anastomosen eine dem Zweck wenigstens teilweise entsprechende Leistungsfähigkeit erreichen. Um bei der Lebercirrhose zu bleiben, weise ich auf das als Caput Medusae bekannte Venengeflecht der Nabelgegend hin,



dessen Gefässe ja anatomisch vorgebildet waren, und doch erst im späteren Stadium der Krankheit zu einer Rolle gelangen, indem sie durch ihre Erweiterung einen gewissen Seitenabfluss des Blutes ermöglichen. So ist es leicht begreiflich, dass die portorenalen Anastomosen im Anfangsstadium der interstitiellen Hepatitis noch keine entsprechende Entlastung für den erhöhten infrahepatischen Blutdruck erlauben, was dann später durch die gehörige Erweiterung der kleinen Gefässe doch geschehen kann. So wäre auch der oben angeführte Fall 44, der sich mit seinen normalen Werten von den anderen beginnenden Indurationen so auffallend unterschied, zu erklären. Vielleicht handelte es sich hier um eine anatomische Eigenartigkeit, die einen frühen Ausgleich des gesteigerten portalen Blutdruckes mit der Vermittelung der Venae renales direct in die Vena cava inf. ermöglichte.

Villarets Auffassung lässt sich aber nicht ohne weiteres bei Seite schieben. Fall 33, den ich längere Zeit zu beobachten die Gelegenheit hatte, spricht ziemlich für seine Erklärungsweise, was das scheinbar normale opsiurische Bild bei vorgeschrittenen Cirrhosen anbelangt. Es handelte sich um einen 62jährigen Mann, bei dem die Diagnose auf Bantische Krankheit gestellt werden musste, obgleich das Krankheitsbild kein einheitliches war. Genug dem, die Leber war bedeutend vergrössert und beinahe bretthart. Die Zeichen einer höchstgradigen portalen Stauung waren vorhanden, und doch ergab der opsiurische Versuch ein, wenn auch oligurisches, doch dem normalen Typus nahestehendes Bild. Nach einer vorgenommenen Bauchpunction, bei der 8400 ccm Ascitesflüssigkeit herausgelassen wurden, Wiederholung des Versuches. Die einzelnen, in der tabellarischen Reihenfolge gewonnenen Werte waren: 40, 40, 40, 30, 20. Der opsiurische Charakter war also nach der Punction viel ausgesprochener als zuvor, was nicht geschehen konnte, wenn der anfängliche Typus infolge der portorenalen Verbindungen entstand.

Dass die venösen Anastomosen wirklich die Rolle eines Ableitungskanals für den gesteigerten infrahepatischen Druck übernehmen können, dazu lieferten die in der einschlägigen französischen Literatur angegebenen, nach Talma operierten Fälle, das schönste Beispiel. Die Tatsache selbst ist übrigens in ihren Endresultaten seit ziemlich lange bekannt, neu waren nur die opsiurischen Versuche, die vor und nach der Operation angestellt wurden. Wenn auch dieser Eingriff die portalen Stauungserscheinungen, somit auch die Opsiurie nicht endgültig zum Schwinden zu bringen vermochte, so konnte allenfalls eine deutliche Besserung experimentell nachgewiesen werden.

Um mit den indurativen Processen zu schliessen, will ich noch kurz auf Nr. 42 und 57 hinweisen. In beiden Fällen war die einzig nachweisbare organische Veränderung eine Leberschwellung, die sich allmählich, nach einfacher Bettruhe, spurlos zurückbildete. Die Ursache liess sich nicht eruieren; wir nahmen eine Myodegeneratio cordis an, ohne aber diese Annahme durch irgend einen sicheren Beweis unterstützen zu können. Nr. 42 zeigt eine leichte Verschiebung des Höchstwertes mit Anisurie, Nr. 57 dagegen einen durchaus normalen Befund.



Nun wollen wir die Verhältnisse bei einer zweiten Gruppe der Leberkrankheiten, bei den Neoplasmen untersuchen. Die Erfahrungen der französischen Forscher lauten dahin, dass die Neubildungen selten zur Opsiurie führen, weil sie das Lebergewebe sozusagen nur verdrängen, aber kein eigentliches Hindernis für die portale Circulation bilden. Eine Verzögerung der Urinausscheidung, d. h. eine infrahepatische Drucksteigerung kommt nur dann zustande, wenn der Tumor allzu gross ist, oder wenn die multiplen Geschwülste zahlreich genug sind, um das Gleichgewicht des Blutkreislaufes zu stören.

Gewissermassen als Uebergang zu den Neoplasmen mögen die Fälle 24 und 27 dastehen, die sich auf zwei an tertiärer Lues leidende Patienten beziehen. Bei beiden war die Leber gross, hart und fühlte sich höckerig an; die Diagnose wurde durch die Anamnese, durch die Wassermannreaction und a posteriori durch den Erfolg der specifischen Behandlung gesichert. Fall 24 zeigte neben dem oligurischen Charakter eine kaum nennenswerte Steigerung der Urinsecretion in der zweiten Stunde, im übrigen eine sehr deutliche Opsiurie. Fall 27 ist zwar nicht oligurisch, aber ausgesprochen anisurisch und opsiurisch. Die Opsiurie lässt sich aus zwei Gründen leicht erklären. Erstens kann die Zahl der Syphilome so gross gewesen sein, dass sie als mechanisches Hindernis an und für sich auftreten konnten, was sich natürlich klinisch nicht controllieren liess. Zweitens müssen wir bedenken, dass die Syphilome keine Tumoren sensu strictiori sind, sondern zu den infectiösen Granulomen gehören und mit einer starken Beeinträchtigung des umgebenden Bindegewebes einhergehen. Einerseits ist aber dieses Bindegewebe in den vorliegenden Fällen das Leberinterstitium selbst, andererseits waren wahrscheinlich alle benachbarten Blutgefässe in Mitleidenschaft gezogen, was in der infrahepatischen Drucksteigerung zur Geltung kam. Dass diese Veränderungen sich in einem functionellen Sinne des Wortes spurlos zurückbilden können, liegt schon in der Natur der Sache. Es war mir nur bei Nr. 27 möglich, nach beendeter antiluetischer Kur einen Controllversuch anzustellen; die Werte waren: 50, 90, 110, 55, 25.

Was nun die eigentlichen Neubildungen der Leber betrifft, so war für unser Thema ganz nebensächlich, ob es sich um einen primären oder einen metastatischen Tumor handelte. Die Versuchsergebnisse waren verschieden, ungefähr jenem oben citierten Satz der Franzosen entsprechend, dass die Neoplasmen nur in einem späteren Stadium zur Opsiurie führen. So sehen wir in Nr. 25, 26, 30 und 52 den normalen Verlauf der Harnausscheidung, höchstens Fall 26 könnte als etwas verdächtig erscheinen. (Die in der Tabelle stellenweise zugefügte Bemerkung „operativ festgestellt“ bedeutet so viel, dass eine Probelaparotomie vorgenommen wurde.) In Nr. 46, 47 und 51 hingegen sehen wir das Bild einer typischen, hochgradigen Opsiurie, in den ersten zwei Fällen mit Anisurie verbunden. Tatsächlich litten alle Patienten an weit vorgeschrittenen, sehr zahlreichen Metastasen. Dieses liess sich auch für Nr. 36 beinahe mit Sicherheit annehmen, wenngleich auch die glatte Oberfläche der Leber nicht das für Neoplasmen charakteristische Bild darbot. Bei Fall 43 war die Diagnose unsicher, — der opsiurische Versuch sprach



mit Entschiedenheit für eine schwere circulatorische Störung des portalen Kreislaufes.

Freilich ist der Wert der opsiurischen Untersuchung bei den Neoplasmen heute noch kaum mehr, als ein theoretischer. Wenn schon die beginnenden Metastasen zu einer Verzögerung der Harnausscheidung führten, könnte man den Versuch als Hilfsmethode anwenden, um festzustellen, ob ein Magen- oder Gallenblasencarcinom noch operierbar ist oder nicht. Aber, wie wir soeben gesehen haben, begleitet die Opsiurie erst die späteren Stadien der Metastasenbildung, so dass sogar ein absolut normales Resultat des Versuches, z. B. im Fall 37, prognostisch vollkommen wertlos ist. Es sei dies um so mehr betont, als die Operabilität oft nicht an den Leber-, sondern an den Lymphknotenmetastasen scheitert.

Endlich sei hier noch ein Fall besonders erwähnt, der in der Tabelle unter Nr. 49 angeführt ist. Es handelte sich um einen 49jährigen Mann, bei dem die interne Diagnose auf Leberechinococcus gestellt wurde. Der opsiurische Versuch erwies eine hochgradige Hemmung des portalen Kreislaufes, die bei der vermuteten ausserordentlichen Grösse der Echinococcusblase (oder Blasen) leicht verständlich war. Diese Annahme wurde bei der Operation durchaus bestätigt, und die nach der Genesung des Patienten abermals vorgenommene Untersuchung zeugte für eine vollkommene Wiederherstellung der normalen circulatorischen Verhältnisse: die Opsiurie war nicht mehr vorhanden. Sie ist durch den Druck der Echinococcusblase, der ja vor allem im Pfortadergebiet zur Geltung kam, verursacht worden und musste natürlicherweise nach der Operation, mit dem Verschwinden dieses Druckes, aufhören.

Im Laufe dieser Untersuchungen, die sich doch in erster Reihe auf die speciellen Verhältnisse der Leber bezogen, mussten auch diejenigen Versuche beachtet werden, die eine Beurteilung der Functionsfähigkeit des Leberparenchyms zu ermöglichen trachten. Es ist in neuerer Zeit so viel über dieses Thema gearbeitet und geschrieben worden, dass ich meine eigenen wenigen Fälle mitzuteilen für vollkommen überflüssig erachte, zumal sie zu keinem einheitlichen Resultat geführt haben. Folgende Bemerkung möge sich nur auf die Methodik beziehen. Ich stellte die diesbezüglichen Untersuchungen so an, dass der opsiurische Versuch gleichzeitig mit der Functionsprobe des Leberparenchyms verbunden war. Dieses konnte auf die einfachste Weise so geschehen, dass der Patient mit dem nüchtern getrunkenen Wasser zugleich Lävulose oder Thiocol oder in manchen Fällen Methylenblau zu sich nahm. Die stündlich entleerten Urinmengen konnten dann auf Lävulose, auf die Glykuronpaarung des Thiocols oder auf die Ausscheidung des Methylenblaus untersucht werden. Ohne auf die Einzelheiten einzugehen, sei es mir gestattet, meine Erfahrungen summarisch zusammenzufassen:

Das Methylenblau versagte in dieser Combination fast immer. Ausserdem glaube ich, dass diese Probe ganz unrichtig zur Functionsprüfung des Leberparenchyms angewendet wird: viel eher dürfte sie in der Beurteilung der allgemeinen (und somit auch der portalen) Kreislaufverhältnisse einen gewissen Wert beanspruchen. In diesem Sinne aber leistet uns der einfache opsiurische Versuch viel bessere Dienste, so dass seine Combination mit der Methylenblauprobe ganz und gar überflüssig ist.

Anders verhält sich die Sache mit der Lävuloseprobe: sie ist entschieden eine specifische Untersuchungsmethode für das Leberparenchym. Sie lässt sich aber mit dem opsiurischen Versuch gleichzeitig nicht ausführen, und zwar aus jenem Grunde



nicht, weil die Diffusionsverhältnisse des Wassers durch die Lävulose geändert werden. Ich wurde auf diesen Umstand dadurch aufmerksam gemacht, dass bei einigen Patienten 2—3 Stunden nach dem Beginn des combinirten Versuches plötzlich Durchfall auftrat. Wie sich die Sache bei der Galaktose verhält, darüber habe ich keine persönliche Erfahrung; so viel lässt sich aber aus einfachen physikalischen Gründen sagen, dass die moleculare Concentration des Wassers auch damit verändert und somit der opsiurische Versuch gestört wird.

Die Thiocolprobe soll das Leberparenchym auf eine seiner specifischen Fähigkeiten, auf die Glykuronsäurepaarung prüfen. Wenn auch diese Function mit dem Glykogenstoffwechsel wenig zu tun hat, so kann die Kenntnis ihrer Störung unter Umständen von Nutzen sein. Diese Untersuchung kann mit dem opsiurischen Versuch gleichzeitig gemacht werden, eine ungewünschte Nebenwirkung konnte ich dabei nicht beobachten.

Ich muss noch eine Untersuchungsmethode erwähnen, die in allerletzter Zeit von einigen amerikanischen Aerzten (Rowntree, Hurwitz, Bloomfield, Whipple) angegeben wurde. Sie beruht auf der Annahme, dass das Dinatriumphenoltetrachlorphthaleinicum beinahe ausschliesslich mit der Galle ausgeschieden wird. Man injiciert dem Patienten intravenös 8 ccm einer 5proc. Lösung und untersucht nach sofortigem Purgieren 48 Stunden lang jede Stuhlentleerung. (Die Bestimmung ist colorimetrisch.) In dieser Zeit erscheinen beim gesunden Menschen mindestens 50 pCt. des injicierten Dinatriumphenoltetrachlorphthaleinicums in den Fäces, bei cardialen Stauungserscheinungen weniger, bei Cirrhose der Leber 6 bis 23 pCt., bei Carcinoma hepatis 6—14 pCt. Ich glaube kaum, dass dieser Versuch (wie er ursprünglich angegeben wurde) mit der portalen Circulation etwas zu tun hätte, — viel eher vielleicht mit dem Leberparenchym. Allenfalls ist er viel zu umständlich und für den Kranken viel zu lästig, um eine allgemeine Anwendung beanspruchen zu können.

Nachdem das getrunkene Wasser das Gebiet des portalen Kreislaufes verlassen hat, gelangt es durch die Vena hepatica und Vena cava inf. in das rechte Herz. Freilich können wir theoretisch auch in diesem kurzen Abschnitt irgendein Hindernis annehmen, aber eine solche Speculation hätte entschieden keinen practischen Wert. Anders verhält sich die Sache mit der rechten Herzkammer. Ihre Rolle nicht nur im kleinen, sondern auch im grossen Blutkreislauf, ist eine eminent wichtige, und ihre Tätigkeit bestimmt das weitere Schicksal der beim opsiurischen Versuch einverleibten Wassermenge. Man kann jenen Satz, dass die Funktionsschwäche einer Herzhälfte stets zu Stauungserscheinungen in der hinter ihr gelegenen Blutbahn führt, nicht oft genug wiederholen. Die sogenannten Incompensationsvorgänge im grossen Kreislauf sind lediglich auf die rechte Herzkammer zurückzuführen. Selbstverständlich darf damit nicht gemeint werden, dass wir das Herz in zwei voneinander scharf abgegrenzte Hälften teilen wollten. Ich möchte mich durch die Anführung des obigen Satzes gewissermassen nur rechtfertigen, weshalb ich die Herzkrankheiten in ihren Beziehungen zur Opsiurie schon an dieser Stelle, vor dem kleinen Kreislauf, bespreche.

Es ist eine allgemein bekannte Tatsache, dass eines derjenigen Organe, die auf eine Decompensation der Herztätigkeit in erster Reihe mit den betreffenden circulatorischen Folgeerscheinungen reagieren, die Leber ist. Die venöse Stauung, die sich infolge der Schwäche der rechten Herzkammer entwickelt, kommt vor allem in der Vena cava inf.



und somit auch in der Vena hepatica zur Geltung, und nun entsteht für den portalen Kreislauf derselbe Fall, den wir bei den Leberkrankheiten gesehen haben: es kommt zu einer portalen Blutdrucksteigerung. Der Unterschied ist immerhin ein principieller: während bei den Lebererkrankungen die infrahepatische Hypertension mit einer suprahepatischen Hypotension verbunden ist und der Ausgleich dieser Druckdifferenzen eben nur infolge des Grundleidens erschwert ist, wird der Blutdruck bei den decompensierten Herzfehlern schon in der Vena hepatica, also suprahepatisch, erhöht. Diese Druckerhöhung muss natürlicherweise in der Vena hepatica verhältnismässig grösser sein, als die durch sie hervorgerufene Drucksteigerung in der Vena portae. Hieraus ergibt sich jene praktische Folgerung, dass wir bei Herzfehlern mit der Wiederherstellung der Compensation die eventuelle Opsiurie gleichsam zum Verschwinden bringen können, hingegen sind bei der durch Leberveränderungen verursachten Opsiurie die sogenannten Cardiotonica ganz nutzlos. Wir haben schon oben erwähnt, dass das linke Herz, die einzig denkbare vis a tergo, im portalen Kreislauf so gut wie nichts auszuwirken vermag. Damit gewinnt der opsiurische Versuch einen entschiedenen prognostischen Wert: er ermöglicht uns, die einfache incompensatorische Leberschwellung von einer organischen, cardialen Cirrhose zu unterscheiden. Wenn nämlich die Opsiurie nach der Rückkehr der Compensation nicht verschwindet, so muss ihre Ursache — teilweise wenigstens — im portalen Gefässgebiet, wahrscheinlich also in dem Leberinterstitium, gelegen sein.

Eine zweite Folgerung, der aber eine sehr geringe praktische Wichtigkeit zugesprochen werden kann, bezieht sich auf die portorenalen Verbindungen. Bei den Veränderungen des Leberinterstitiums, wo neben der infrahepatischen Blutdrucksteigerung eine suprahepatische Hypotension nachweisbar ist, die vielleicht auch in den Nierenvenen bis zu einem geringen Grade zur Geltung kommen dürfte, kann der partielle Ausgleich des gesteigerten Druckes mit Hilfe der portorenalen Anastomosen viel leichter stattfinden, als bei den incompensierten Herzfehlern, wo sich die allgemeine venöse Drucksteigerung naturgemäss auch in den Venae renales fühlen lässt. Im ersten Falle wird der Druckunterschied zwischen Vena portae und Venae renales grösser, im zweiten dagegen vermindert und somit auch der collaterale Abfluss gehemmt.

Nun wollen wir zur näheren Analyse der Tabelle 7 übergehen, der ich zwei kurze Bemerkungen vorausschicken möchte. Erstens kommt in der Tabelle der Ausdruck „Vitium cordis“ ziemlich häufig vor, ohne eine nähere anatomische Bezeichnung des betreffenden Herzfehlers. Darunter ist stets ein combiniertes Vitium gemeint, auf dessen Detailierung deshalb nicht eingegangen wurde, weil es hier sowieso nur auf die functionelle Störung der Herzmuskeltätigkeit ankam. Die zweite Bemerkung bezieht sich auf die Nieren. Wir wissen, wie schwer es manchmal sein kann, in den vorgeschrittenen Stadien einer Incompensation, wo die Nieren meist in Mitleidenschaft gezogen sind, zwischen primärem Herz- und primärem Nierenleiden einen Unterschied zu ziehen. Immerhin musste er bei den vorliegenden Untersuchungen gemacht werden, und ich konnte nur eine Richtschnur wählen, deren sonstige Unzulänglichkeit ich selber von vornherein zugeben musste. Diese Richtschnur war, diejenigen Herzfehler, bei denen nur eine Albuminurie, aber im Harnsediment keine geformten



Nierenelemente (Cylinder usw.) nachweisbar waren, zu den primären Herzerkrankungen zu zählen. Diejenigen Fälle, wo das mikroskopische Bild des Harnsediments für eine Nephritis sprach, sind in Tabelle 9 angeführt.

Tabelle 7.

Nr.	Name und Alter	Diagnose	Urinmenge 8 Uhr	9	10	11	12
59	M. L., 29 J.	Starke functionelle Hypertrophie des Herzens. Nieren gesund. Keine Anasarca. Geringgradige Decompensat.	50	70	70	90	60
		Nach wiedereingetretener Compensierung.	90	170	150	150	150
60	J. Gy., 64 J.	Vitium cordis, starke Myodegeneration. Secundäre Nierenveränderung. Zurzeit compensiert.	50	170	100	100	70
61	A. O., 39 J.	Arteriosclerosis luetica. Insuff. valv. aortae. Nieren gesund. Keine Hautödeme.	110	180	200	100	50
62	K. M., 50 J.	Insuff. mitral. compens.	40	95	70	30	30
63	B. B., 39 J.	Myodegeneratio cordis incompens. Leber vergrössert, consistent. Anasarca. Albuminurie ohne Cylindrurie.	30	50	30	50	50
64	K. D., 52 J.	Vitium cordis incompens. Transsud. pleur. lat. dextr.	80	20	40	0	40
65	G. M., 44 J.	Myodegeneratio cordis compens. Nieren gesund.	50	70	80	50	50
66	S. L., 14 J.	Insuff et sten. mitral. Starke Herzhypertrophie. Keine Oedeme. Grosse Leber.	50	20	25	25	25
67	Sz. J., 46 J.	Vitium cordis, vollkommen decompensiert. Urin: 4 pM. Album. Keine Cylinder.	0	0	0	10	70
68	H. A., 60 J.	Vitium cordis; nach beginnender Incompensation starke medicamentöse Diurese.	90	180	300	200	300
69	P. F., 63 J.	Insuff. mitral., incompensiert. Anasarca. Nieren intact.	50	30	60	40	45
70	Z. V., 40 J.	Myodegeneratio cordis, Albuminurie (keine Cylindrurie). Sonst keine Decompensationszeichen.	35	100	110	60	40
71	H. F., 49 J.	Insuff. et sten. aortae, vollkommen compens. Nieren ges.	50	350	80	30	20
72	S. J., 22 J.	Insuff. mitralis compensata.	150	275	145	90	20
73	S. F., 48 J.	Vitium cordis, Anasarca, minimale Albuminurie.	40	110	80	35	30
74	Z. L., 40 J.	Myodegeneratio et dilatatio cordis. Albuminurie, aber keine Cylindrurie. Hepar etwas geschwollen.	30	30	40	30	40
75	M. J., 44 J.	Vitium cordis. Leber etwas geschwollen. Keine Oedeme, keine Albuminurie.	10	45	30	35	35
		Nach Cymarinbehandl. starke Polyurie, Leberschwellung in Rückbildung.	200	250	100	50	20
76	F. H., 25 J.	Vitium cordis compens.	35	250	50	35	20
77	G. L., 36 J.	Vitium cordis compens.	25	240	110	50	30
78	S. E., 60 J.	Vitium cordis, stark decompensiert. Grosse, harte Leber.	0	10	15	10	20
79	M. M., 21 J.	Vitium cordis compens.	200	100	100	35	25
80	U. J., 24 J.	Insuff mitral. compens.	50	250	100	70	40
81	B. F., 40 J.	Insuff. mitral. mit beginnender Decompensation. Grosse Leber. Anasarca. Albuminurie.	0	50	15	20	15
82	K. M., 41 J.	Stenosis ost. ven. sin. compens.	30	100	160	60	40
83	J. J., 39 J.	Insuff. mitral., beginnende Incompensation.	35	30	20	15	15
84	P. L., 30 J.	Insuff. mitral., in höchster Incompens. (Kurz v. d. Exitus.)	10	15	20	5	15
85	B. A., 44 J.	Vitium cordis compens.	105	140	100	50	40

Was Tabelle 7 anbelangt, so sehen wir bei einer ganzen Reihe von Fällen (Nr. 60, 61, 62, 65, 70, 71, 72, 73, 76, 77, 79, 80, 82 und 85) das vollkommen normale Bild der Urinsecretion. Ohne Ausnahme waren alle compensirt, so dass sogar die einmalige, nicht unwesentliche Belastung des Herzens mit dem halben Liter Wasser, keine Gleichgewichtsstörung hervorbrachte. Die einzelnen Werte zeigen verhältnismässig häufig einen ausgesprochenen polyurischen Charakter, was hier um so auffallender ist, weil wir bedenken müssen, dass wir doch mit kranken, wenn auch com-



pensierten Herzen zu tun hatten. Diese Häufigkeit des polyurischen Charakters könnte ich nur auf eine Weise erklären. Wahrscheinlich handelte es sich in den betreffenden Fällen schon um eine beginnende Compensationsstörung, die in einer ganz geringgradigen, klinisch noch nicht wahrnehmbaren hydropischen Schwellung einzelner Körperteile Ausdruck fand. (Fall 61 und 71 nehmen eine gewisse Sonderstellung ein, worauf wir später, bei der Besprechung des linken Herzens, noch zurückkommen.) Diese Vorzeichen bildeten sich in der Ruhe des Spitalaufenthaltes allmählich zurück, ihr Verschwinden kam aber in den einzelnen Tagesmengen des ausgeschiedenen Urins nicht zum Vorschein. Diese „latente“ Incompensation wurde erst dann manifest, als das Herz durch die Zufuhr eines grösseren Flüssigkeitsquantums eine plötzliche Belastung, gleichzeitig aber eben infolge dieser Belastung einen neuen physiologischen Reiz erhielt, so dass es mit seinen Reservekräften ausgiebig und erfolgreich einsetzen musste. Wie weit überhaupt die compensatorische Polyurie gehen kann, das beweist Fall 68 klar genug: unter medicamentösem Einfluss, womit eine klinisch beginnende Decompensation bekämpft wurde, hat der Patient während des opsiurischen Versuches (mit einer leichten Anisurie) 1070 ccm Urin entleert. Ob die soeben ausgeführte Annahme richtig ist, kann nur durch weitere Untersuchungen entschieden werden; wenn ja, so hätten wir im polyurischen, normalen Ausfallen des opsiurischen Versuches eine wertvolle Methode gewonnen, die beginnenden compensatorischen Störungen bei Herzkrankheiten im frühesten Stadium zu erkennen.

Die übrigen Fälle der Tabelle 7: Nr. 63, 64, 66, 67, 69, 74, 78, 81, 83 und 84 weisen eindeutig darauf hin, dass die eingetretene Incompensation mit einer deutlichen Opsiurie verbunden ist, beinahe immer mit oligurischem Typus und sehr oft mit Anisurie. Die Oligurie liegt sozusagen im Begriff der Compensationsstörung, und die Anisurie lässt sich auch sehr leicht aus den dynamischen Unregelmässigkeiten der Herzfunction erklären. Die Opsiurie müssen wir auch hier auf den erhöhten portalen Blutdruck zurückführen, denn wenn bloss eine suprahepatische Hypertension vorhanden wäre, so liesse sich nicht verstehen, warum der opsiurische Versuch nicht zu einem, wenn auch oligurisch abgeschwächten, normalen Typus geführt hat. Eine solche Tendenz lässt sich übrigens in Nr. 64 und 66 auffinden.

Schliesslich muss ich noch die Fälle 59 und 75 besonders erwähnen, da hier die Untersuchung vor und nach der Behandlung angestellt werden konnte. Der erste Versuch ergab in beiden Fällen das ziemlich deutliche Bild der Opsiurie, in Nr. 75 mit geringgradiger Anisurie. Nachdem es gelang, die Compensation auf medicamentösem Wege wieder herzustellen, war das Resultat der zweiten opsiurischen Probe ein normales, polyurisches Bild. Die Polyurie ist bekanntlich eines der wichtigsten Zeichen des wiederkehrenden circulatorischen Gleichgewichtes; das Schwinden der Opsiurie zeugt für die Richtigkeit jenes oben angeführten Satzes, dass in den vorliegenden zwei Fällen die infrahepatische Hypertension erst secundär, infolge der suprahepatischen venösen Drucksteigerung erstand. Tatsächlich konnten wir später, nach endgültiger Compensation, nicht einmal die Spuren einer Leberinduration nachweisen.



Wenn es in zweifelhaften Fällen wirklich darauf ankäme, sicherzustellen, ob eine Opsiurie ihre Ursache in der Leber oder in der Herzmusculatur hat, so wäre die einfachste Methode dafür, $^1/_2$ Liter Wasser nicht per os, sondern hypodermal dem Organismus zuzuführen (freilich in Form steriler physiol. NaCl-Lösung). Besteht die Opsiurie weiterhin, so war sie cardialen (richtiger vielleicht: auch cardialen) Ursprungs, — schwindet sie, so war der portale Kreislauf daran schuld, den wir mit der Hypodermoklyse einfach ausgeschaltet haben. Ich glaube kaum, dass die Frage in dieser Form so wichtig sein könnte, dass es sich lohnen würde, dieses allerdings viel compliciertere Verfahren anzuwenden.

Der nächste Abschnitt des Weges, den das getrunkene Wasser hinterlegen muss, ist der kleine Kreislauf. Es sei wiederum auf jene alte Erfahrung hingewiesen, dass starke Störungen der transpulmonalen Circulation, wie sie bei Pleura- und Lungenerkrankungen vorkommen, mitunter zu einer ausgesprochenen Schädigung des grossen Kreislaufes führen. Ich erwähne nur das alltägliche Vorkommen von Oedemen beim Lungenemphysem. Das rechte Herz, dem die grosse Arbeit der Compensation zufällt, wird durch die Aufgabe, die Hindernisse des kleinen Kreislaufes zu überwinden, bald erschöpft. Es kommt ja auch nicht immer bloss auf den kleinen Kreislauf an: intrathoracale Veränderungen, von denen ich in erster Reihe die rechtsseitigen Pleuraexsudate nennen will, können die Tätigkeit des rechten Herzens direct beeinträchtigen.

Die Frage, ob ausgesprochene Compensationsstörungen des rechten Ventrikels, die wir bei Lungen- oder pleuralen Erkrankungen auch sonst feststellen können, zur Opsiurie führen oder nicht, braucht hier weiter nicht untersucht zu werden. Alles, was wir bei den decompensierten Herzfehlern gesehen haben, müsste hier wiederholt werden: wenn einmal die Musculatur des rechten Ventrikels (worauf es in erster Reihe ankommt) in ihrer Kraft eingebüsst hat, müssen die Folgeerscheinungen dieselben bleiben, ob die primäre Ursache ein Klappenfehler oder ein hochgradiges Emphysem war. In solchen Fällen kann dem opsiurischen Versuch erst dann eine gewisse Bedeutung zugeschrieben werden, wenn er die Arbeitsüberlastung des rechten Herzens schon in jenem Stadium nachweisen kann, in dem noch alle übrigen Zeichen einer Circulationsstörung fehlen. Wir müssen uns die Sache so vorstellen, dass das Herz noch imstande ist, den normalen, alltäglichen Anforderungen des Organismus zu entsprechen. Wenn nun das versuchshalber getrunkene Wasserquantum schnell und anstandslos durch das portale Gefässsystem in die Vena cava angelangt, entsteht notwendigerweise eine (experimentell bewiesene) suprahepatische Drucksteigerung, und der rechten Herzkammer obliegt nun die Pflicht, diese Hypertension auszugleichen. Das normale, gesunde Herz entspricht dieser Aufgabe ziemlich rasch und leicht. Wenn aber die rechte Kammer schon vorher mit allen ihren Reservekräften arbeiten musste, so bedeutet für sie diese plötzliche, sonst vielleicht unwesentliche Ueberlastung eine vorübergehende Störung des Gleichgewichtes, das nur langsam, mit einer mehr oder weniger ausgesprochenen Verspätung, wiederhergestellt wird. Es hängt nun vom Grad dieser Störung ab, ob sie zur Beeinträchtigung der portalen Circulation und somit zur Opsiurie führt, oder nicht.



Diese Annahme wird durch die 5 Fälle, die in Tabelle 8 angegeben sind, durchaus gerechtfertigt. Nr. 86 bezieht sich auf eine Patientin mit beginnender Lungenschwindsucht, bei der die nachweisbaren Veränderungen viel zu gering waren, um an eine Einschränkung des pulmonalen Kreislaufgebietes, und somit an eine Ueberlastung des rechten Herzens denken zu dürfen. Die ausgeschiedenen Harnmengen sind als absolut normal zu bezeichnen. Als Gegenstück möge nun Fall 89 hier stehen: hochgradige, weit vorgeschrittene Tuberculose mit doppelseitiger Cavernenbildung, wo wir mit einer grossen Wahrscheinlichkeit annehmen durften, dass ein Teil der Lungengefässe zugrunde gegangen ist. Tatsächlich war das Resultat des Versuches annähernd das Bild der Opsiurie; die Urinwerte würden graphisch dargestellt, eine ganz flache Curve geben.

Tabelle 8.

Nr.	Name und Alter	Diagnose	Urinmenge 8 Uhr	9	10	11	12
86	S. G., 18 J.	Tuberculosis pulmonum (minoris gradus).	80	150	80	45	40
87	M. B., 16 J.	Exsudat. pleurit. l. d. (Hinten bis zur IV., vorne bis zur III. Rippe.)	30	30	50	20	30
88	R. J., 40 J.	Exsudat. pleurit. l. d. (Ungefähr ebenso gross.)	25	20	25	15	10
89	G. J., 27 J.	Hochgradige Tuberculose. Infiltration beider Lungen.	40	50	55	40	10
90	A. K., 36 J.	Exsudat. pleurit. l. d. (Hinten bis zur VII., vorne bis zur IV. Rippe.)	90	40	25	20	20

Uebrigens müssen wir noch bei der Tuberculose mit zwei Factoren rechnen, die beim Zustandekommen der Opsiurie eine gewisse Rolle spielen können. Erstens verursacht die vorgeschrittene Lungenschwindsucht beinahe immer verbreitete pleurale Verwachsungen, die an und für sich auf den Atmungsmechanismus störend einwirken. Die Bedeutung der Respirationsbewegungen ist aber in bezug auf die Herztätigkeit und insbesondere eben auf das rechte Herz, nicht zu unterschätzen; es ist leicht möglich, dass auf diesem Wege eine suprahepatische Hypertension, wenn auch nicht verursacht, so doch gefördert werden kann. Zweitens müssen wir bei einer langdauernden infectiösen Erkrankung, wie der Tuberculose, die Möglichkeit myodegenerativer Vorgänge im Herzen mit in Erwägung ziehen; ein Umstand, der bei der Ausbildung der Opsiurie entschieden eine gewisse Bedeutung gewinnt.

Die anderen drei Fälle der Tabelle 8 beziehen sich auf Pleuritiden, — zufällig waren alle drei rechtsseitig. Bei der einen (Nr. 90) war das Ergebnis des Versuches normal, die beiden anderen waren mit ausgesprochener Opsiurie, sogar mit leichter Anisurie verbunden. Im Fall 90 war das pleuritische Exsudat nicht gross, dementsprechend durfte auch das Hindernis, das es teilweise durch die Compression der rechten Lunge, teilweise durch die directe Beeinträchtigung der rechten Herzkammer und der rechten Diaphragmahälfte repräsentierte, nicht wesentlich sein. In Fall 87 und 88 war das Exsudat viel grösser, demnach mussten auch die consecutiven Erscheinungen (Einengung des Lungenkreislaufes, unmittelbare Störung der rechten Ventrikelfunction, Störungen des Atmungsmechanismus), die zur Opsiurie führten, bedeutender sein.



Sowohl aus den physiologischen Erwägungen, als auch aus den praktischen Daten der hier angegebenen Fälle dürfte daraufhin gefolgert werden, dass bei jenen Erkrankungen, die den kleinen Kreislauf beeinflussen, der opsiurische Versuch die beginnenden Compensationsstörungen viel früher nachweist, als die anderen klinischen Methoden. Die grösste Wichtigkeit würde diese Erscheinung vielleicht beim Emphysem haben; leider stand mir während der ganzen Versuchszeit kein geeigneter, reiner Fall zur Verfügung. Der eine war schon klinisch decompensiert, der andere wieder mit Nephritis oder mit einem organischen Herzfehler verbunden, so dass ich das ungestörte Bild der Verhältnisse beim Emphysem nicht mitteilen kann. Es unterliegt aber keinem Zweifel, dass zwischen der Accentuierung des zweiten Pulmonaltones, einem der klassischen Initialsymptome des Lungenemphysems, und den ausgesprochenen cardialen Circulationsstörungen, die im Spätstadium auftreten, noch eine lange Strecke liegt, bei deren Beurteilung der opsiurische Versuch manche gute Dienste leisten kann.

Der nächste Abschnitt des von vornherein präcisierten Weges ist das linke Herz. Eigentlich müsste ich hier dasselbe, was in der kurzen Einleitung zur Tabelle 7 gesagt wurde, wiederholen: wir pflegen vom Herzen als von einem einheitlichen Organ zu sprechen, und wenn schon eine functionelle Teilung im praktischen Sinne des Wortes vorgenommen werden soll, so hat die Trennung der Vorhoftätigkeit von der Ventrikeltätigkeit einen weitaus grösseren Wert. Ich will aber diese Frage, die in ihren physiologischen Einzelheiten bisher zu keinem einheitlichen Abschluss gebracht wurde, nicht berühren. Wir müssen hier an der chronologischen Reihenfolge der Circulation festhalten, und so lässt sich bezüglich der Opsiurie wenig von der linken Kammer sagen. Es sei hier nochmals betont: bei den alltäglichen Incompensationsstörungen kommt es hauptsächlich auf die geschwächte Musculatur des rechten Ventrikels an; die linke Kammer besitzt eine enorme compensatorische Kraft, die verhältnismässig äusserst selten versiegt. Denken wir nur an das Bild der Aorteninsufficienzen: sogar in den spätesten Stadien des Leidens, wo die Kranken unter den subjectiven Symptomen oft unsagbar leiden müssen, ist der Blutdruck erhöht, von Oedemen keine Spur, da die rechte Kammer nur ihrer gewohnten Pflicht zu entsprechen hat, und der linke Ventrikel arbeitet mit einer immensen Kraft, — er löst allein die ganze Aufgabe der Compensierung. Wie könnte man hier, wo wir an den Capillarpuls und an den penetrierenden Venenpuls gewöhnt sind, die Opsiurie erwarten? Sicher verursacht die Flüssigkeitsmenge, die beim opsiurischen Versuch getrunken wird, eine Drucksteigerung in der arteriellen Blutbahn, — sonst wäre die normale experimentelle Polyurie nicht erklärbar. Dass aber diese Hypertension selbst bei einer Arbeitsüberlastung des linken Herzens durch die hypertrophische linke Kammer sofort ausgeglichen wird, kann ich mit den einschlägigen Fällen der Tabelle 7 beweisen (Nr. 61, 71), bei denen die Urinausscheidung vollkommen auf die normale Weise geschah, ja sogar einen polyurischen Charakter zeigt. Und wenn der linke Ventrikel allein plötzlich versagt, wenn es zu einer isolierten Incompensation des linken Herzens kommt,



dann entwickelt sich das stürmische Bild des Lungenödems, — jetzt haben wir wirklich keine Zeit und keinen Grund mehr, uns für die opsiurischen Verhältnisse zu interessieren.

Noch weniger lässt sich vom grossen Kreislauf in toto sagen. Es kämen eigentlich nur die genuinen Erkrankungen des Gefässsystems in Betracht, vor allem die Aneurysmen und die Endoarteriitiden. Erstere, soweit sie die Aorta thoracica betreffen, dürften infolge ihrer Wirkung auf das linke Herz so beurteilt werden, wie die Aortenvitia. Ueber die Aneurysmen der Bauchaorta, die mit den renalen Gefässen in gewisse Beziehungen treten könnten, fehlt mir jede persönliche Erfahrung. Was die Arteriosklerosen anbelangt, so habe ich den opsiurischen Versuch in vier Fällen angestellt, wo weder am Herzen, noch in den Nieren ausgesprochene Folgeerscheinungen nachweisbar waren. Sie ergaben durchweg ein normales Resultat, so dass ich mit ihrer tabellarischen Anführung die Zeit nicht verlieren will.

Es bleibt uns noch eins übrig: die letzte Station des Kreislaufes, die Nieren in ihren Beziehungen zum opsiurischen Versuch zu untersuchen. Die Frage scheint hier am meisten verwickelt zu sein, da sie sich mit den allgemeinen urinsecretorischen Störungen, die mit den Nierenkrankheiten zusammenhängen, complicieren. Es lässt sich auch keine sichere Trennung der chronisch-interstitiellen und der chronisch-parenchymatösen Form durchführen. (Leider verfüge ich über keinen einzigen Fall von uncomplicierter acut-parenchymatöser Nephritis.)

Tabelle 9.

Nr.	Name und Alter	Diagnose	Urinmenge 8 Uhr	9	10	11	12
91	R. L., 43 J.	Nephritis interstitialis chronica. Hypertrophia cordis.	100	100	100	100	100
92	F. A , 52 J.	Nephritis par. chron. Myodegen. cordis consec.	50	40	35	40	30
93	F. J., 48 J.	Nephritis par. chron. Myodegen. cordis min. grad.	30	40	30	35	30
94	A. J., 46 J.	Nephritis interstitialis chronica. Insuff. mitr. (geringr.).	300	150	35	100	60
95	U. G., 36 J.	Nephritis parench. chron. (Alb. 4,8 pCt!) Minim. Herzhypertrophie.	15	20	20	20	15
96	O. M., 33 J.	Nephritis parench. chron. Herzveränderung nicht nachweisbar.	100	20	25	15	20
97	J. M., 39 J.	Nephritis parench. chron. Secundäre Herzveränderung.	60	55	60	60	70
98	G. F., 28 J.	Nephritis interstitialis chronica. Hypertr. cordis major. grad.	100	210	90	40	50
99	Sz. B., 58 J.	Nephritis parench. chron. mit consecutivem Vitium cordis.	15	20	60	70	50

Die Unterscheidung, die in Tabelle 9 doch angegeben ist, geschah mit möglichster Beachtung sämtlicher Symptome, ohne dass sie mehr beanspruchen würde, als einer gewissen Notwendigkeit entsprechen zu wollen. Die drei Fälle von chronisch-interstitieller Nephritis, Nr. 91, 94 und 98, zeichnen sich vor allem durch einen ausgesprochenen poly-



urischen Charakter aus; Nr. 91 ist das klassische Beispiel der polyurischen Opsiurie, Nr. 94 und 98 zeigen einen ungefähr normalen Typus, aber mit Anisurie verbunden. Die übrigen sechs Fälle der Tabelle 9 beziehen sich auf chronisch-parenchymatöse Nephritiden und sind bis auf einen einzigen (Nr. 96) alle opsiurisch, teilweise mit sehr ausgesprochener Oligurie verbunden. Es wird kein Zufall sein, dass eben in diesem einzigen Fall keine consecutive Herzveränderung nachweisbar war, so dass es sich schwer entscheiden lässt, welche Rolle das Herz und welche Rolle die Nieren bei dem Entstehen der Opsiurie spielen. Die Oligurie findet natürlich in der Nierenveränderung selbst genügende Erklärung. Auffallend ist aber auch hier das verhältnismässig häufige Auftreten der Anisurie: in den neun Fällen der Tabelle kommt sie mehr oder weniger ausgesprochen sechsmal vor. Worin die Ursache dieser Erscheinung liegt, kann natürlich nur durch weitere, eingehendere Untersuchungen entschieden werden; möglich, dass die renalen Veränderungen dabei die Hauptrolle spielen. In diesem Falle würde vielleicht die Opsiurie neben den Nierenfunctionsproben einen gewissen Wert gewinnen. Es ist aber wahrscheinlicher, dass die Anisurie sowohl hier, wie überhaupt immer, durch Druckschwankungen im Blutkreislauf bedingt wird und in letzter Hinsicht auf die Herztätigkeit zurückzuführen ist.

Schliesslich möchte ich noch die vier Fälle der Tabelle 10 erwähnen, bei denen im Laufe der Untersuchungen der opsiurische Versuch angestellt wurde. Nr. 100 bezieht sich auf ein junges Mädchen, bei dem die

Tabelle 10.

Nr.	Name und Alter	Diagnose	Urinmenge 8	9	10	11	12
			Uhr				
100	H. J., 18 J.	Tuberculosis renis dextri. Cysto-pyelitis.	200	130	180	90	40
101	M. B., 61 J.	Carcinoma recti. Marasmus.	50	30	60	30	0
102	H. L., 35 J.	Pelveoperitonitis acuta.	40	70	180	30	45
103	M. L., 44 J.	Achylia pancreatica.	50	100	70	30	25

rechte Niere durch einen tuberculösen Process beinahe ganz zerstört war (operativ festgestellt). Um so auffallender ist der polyurische Typus der Urinwerte, was für eine ausgezeichnete Compensierung sprach. Opsiurisch ist der Fall ungefähr normal, von der vorhandenen anisurischen Schwankung abgesehen, deren Ursache ich nicht finden konnte. Nr. 101 nähert sich dem oligurisch-opsiurischen Typus, ebenfalls mit Anisurie verbunden. Ich glaube, dass dieser ganze Complex im hochgradigen Marasmus des Patienten und in den damit verbundenen myodegenerativen Processen seine Erklärung hat. Bei Nr. 102 und 103 ergab der opsiurische Versuch einen durchaus normalen Befund.

Es bleibt mir noch übrig, über einen Umstand Bericht zu erstatten, dem die französischen Forscher eine grosse Wichtigkeit beimessen. Ich meine die Orthostatie. Ich liess diesen Begriff im Laufe obiger Auseinandersetzungen absichtlich unberührt, um dann summarisch einige Bemerkungen machen zu können.

Die französischen Autoren haben ungefähr mit der Gültigkeit einer mathematischen Formel jenen Satz aufgestellt, dass während unter normalen Verhältnissen die aufrechte Körperhaltung eine Steigerung der experimentellen Polyurie hervorruft, wird bei portaler Hypertension eben das Gegenteil dieser Erscheinung manifest: die ausgeschiedenen Urinwerte sind in horizontaler Lage höher und während der Orthostatie geringer. Diese Behauptung trägt in sich denselben Fehler, den wir schon in der Einleitung betont haben: die Franzosen haben die ganze Frage der Opsiurie so eingestellt, dass sie zu einer einseitigen Beurteilung der experimentell gewonnenen Ergebnisse führen musste. Ihre Beweisführung scheint auch lückenhaft zu sein. Sie nehmen an, dass im Falle einer portalen Blutdrucksteigerung die aufrechte Körperstellung notwendigerweise eine allgemeine arterielle Hypotension verursacht. Muss es denn auch wirklich so sein? Ich konnte in der mir zur Verfügung stehenden einschlägigen Literatur keine ernste Unterstützung dieses Satzes finden, und die einzelnen Fälle, die tatsächlich mit einer orthostatischen Steigerung der Opsiurie verbunden sind, können wahrscheinlich auf eine andere Weise erklärt werden. Meistens handelte es sich nämlich um ausgesprochene interstitielle Leberveränderungen, vielleicht auch alkoholischer Natur, und der Gedanke liegt nahe, dass bei vielen dieser Kranken schon Störungen der Herztätigkeit aufgetreten waren. Ich meine diese Störungen natürlich nicht im Sinne einer physikalisch nachweisbaren Decompensation. Aber es ist leicht denkbar, dass bei gewissermassen schon geschwächten Individuen der Herzmuskel den doppelten Anforderungen, die durch die Orthostatie und den opsiurischen Versuch an ihn gestellt wurden, nicht mehr entsprechen konnte, und dass es zu einer, allerdings nur vorübergehenden, suprahepatischen Drucksteigerung kam, die zur Opsiurie führte.

Meine diesbezüglichen Erfahrungen sind denjenigen der französischen Autoren durchaus widersprechend. Im ganzen habe ich sechsmal den orthostatischen Controllversuch gemacht, und zwar in folgenden Fällen: Nr. 10, 22, 28, 44, 56 und 62. Mit einer auffallenden Eindeutigkeit ergab sich stets derselbe Typus der ausgeschiedenen Urinmengen, wie in der Bettruhe, nur dass die einzelnen Werte etwas höher waren. Kein einzigesmal konnte ich eine Neigung gegen die Oligurie oder ein Deutlicherwerden des opsiurischen Charakters finden, — um so weniger das Auftreten der Opsiurie dort, wo in der Bettruhe normale Verhältnisse nachweisbar waren. Ich nahm auch in den weiteren Versuchen gar keine Rücksicht darauf, ob die Patienten bettlägerig waren oder nicht. Es kommt ja bei der Untersuchung lediglich auf den Typus und nicht auf die einzelnen Harnwerte an, und der Typus wird durch die Orthostatie nicht berührt. Die orthostatische Veränderung kann nur mit allgemein circulatorischen, vielleicht auch mit renalen Verhältnissen zusammenhängen, — wenn sie im Zusammenhang mit der Opsiurie überhaupt eine Bedeutung hat. Darüber kann ich mit meinen 100 und einigen Fällen nicht entscheiden. Es hätte sich allerdings eine Versuchsanordnung leicht anstellen lassen können: wie gestaltet sich das Bild bei den incompensierten Herzfehlern? Einerseits waren aber diese sowieso

opsiurisch, andererseits war für ihre Behandlung die Bettruhe von so grosser Wichtigkeit, dass ich mich nicht berechtigt fühlte, eine experimentelle Steigerung der Incompensation hervorzurufen.

Wenn ich nun die Ergebnisse der ganzen Versuchsreihe zusammenfassen wollte, so glaube ich folgendes behaupten zu dürfen: Der opsiurische Versuch hat nicht nur bei den portalen Circulationsstörungen einen gewissen diagnostischen Wert. Er gehört zu den einfachsten Methoden, die motorische Insufficienz des Magens zu erkennen, weiterhin kann er uns in der Feststellung mancher allgemeinen Kreislaufstörungen gute Dienste erweisen, in erster Reihe vielleicht, was die beginnenden Decompentationserscheinungen des Herzens anbelangt. Und schliesslich kann ihm vielleicht unter den Nierenfunctionsproben eine gewisse Bedeutung zugesprochen werden. Freilich müsste die richtige Beurteilung und Wertung der Einzelheiten die Aufgabe weiterer und allerdings sehr zahlreicher Untersuchungen sein.

XIX.

Aus der II. med. Klinik der Kgl. Charité, Berlin
(Director: Geheimrat Prof. Dr. F. Kraus).

Ueber die Herkunft der localen eosinophilen Zellen.

Von

Dr. **Basileios Photakis** (Athen).

(Hierzu Tafel XI.)

Das Vorkommen von eosinophilen Zellen ausserhalb der physiologischen Bildungsstätten und ausserhalb der Blutbahn und ihre Anhäufung in den verschiedenen Organen und Geweben veranlasste viele Forscher, ausser nach ihrer Herkunft aus den bekannten Bildungsstätten, noch nach anderen Ursprungsorten der eosinophilen Zellen zu forschen.

Die hierfür angeführten Gründe sind quantitativer und qualitativer Natur. Die Menge der eosinophilen Zellen im Blute soll nicht ausreichen, die localen gewaltigen Ansammlungen zu erklären, und die morphologischen Befunde am Orte der Ansammlung sollen dazu zwingen, eine autochthone Entstehung der eosinophilen Zellen anzunehmen. Während die Anhänger der Emigrationslehre annehmen, dass die eosinophilen Zellen aus dem Blut auswandern, im Gewebe aber sich weiter vermehren können, also eine homoplastische Proliferation der eosinophilen Zellen annehmen, glauben dagegen die Anhänger der Theorie der localen Entstehung, dass die eosinophilen Zellen sich aus anderen Zellen, fixen oder beweglichen, bilden, nehmen also eine heteroplastische Entstehung der eosinophilen Zellen an, welche sich möglicherweise an ihrem Entstehungsorte noch weiter vermehren. Ohne nun aber die Beweisführung der autochthonen oder hämatogenen Theorien über die Herkunft der eosinophilen Infiltrate in loco zu wiederholen, will ich die von mir mittels der directen experimentellen und mikroskopischen Beobachtungen festgestellten Tatsachen anführen. Diese Untersuchung habe ich auf Veranlassung von Herrn Dr. E. Leschke durchgeführt.

In neuerer Zeit ist festgestellt worden, dass nach wiederholten artfremden Seruminjectionen eine plötzliche starke Vermehrung der eosinophilen Zellen im Knochenmark, Blut und in bestimmten Gewebsteilen des Körpers auftritt. Wir hofften nun durch artfremde Serumeinspritzungen im tierischen Körper im Zustande der Ueberempfindlichkeit eine solche starke Bildung der eosinophilen Zellen hervorrufen zu können und durch mikroskopische Untersuchungen ein genaues Resultat über die Herkunft der localen eosinophilen Zellen zu erhalten.

Ausser dieser Versuchsanordnung haben wir den Gedanken gehabt, die zu diesem Zweck benutzten Versuchstiere von vornherein mit Vital-

färbung (Lithio-Carmin) anzuspeichern, um durch die Anspeicherung die carminophilen von den carminophoben Zellen bei unseren mikroskopischen Untersuchungen deutlich verschieden darzustellen. Wir haben zu diesem Zweck bei Kaninchen vier Wochen lang vitale Einspritzungen mit Lithio-Carmin intravenös vorgenommen. In der ersten Woche haben wir ausserdem 1 ccm menschliches Serum in die Ohrvene eingespritzt. Nach vier Wochen haben wir auf einmal 20 ccm menschliches Serum ebenfalls intravenös injiciert. Kurz vor dieser Einspritzung haben wir von dem Versuchstiere Blutausstrichpräparate angefertigt und durch eine kleine Operation aus dem Femur des Tieres Knochenmark entnommen, um bei unseren Untersuchungen ein Bild sowohl des Blutes wie des Knochenmarks vor dem Tode des Tieres zu haben. Zwei Stunden nach dieser Serumeinspritzung starb das Tier im Zustand der Anaphylaxie (protrahierter anaphylaktischer Shock). Sofort nach dem Tode des Kaninchens wurde Knochenmark und Lunge in Orthscher und einfacher Formalinlösung (4 pCt.) fixiert und dann nach den folgenden Färbungsmethoden untersucht: Pappenheims Panchromfärbung, Methylenblau, Hämalaun, Hämalaun-Eosin, May-Grünwald.

Die Ueberlegung, welche uns bei diesen Versuchen leitete, will ich gleich eingangs kurz darlegen. Es handelt sich darum festzustellen, ob die nach solchen artfremden Serumeinspritzungen in dem Lungengewebe angehäuften eosinophilen Zellen in loco entstanden sind oder aus dem Blut und Knochenmark stammen. Darüber soll uns der Vergleich der localen eosinophilen Zellen mit den im Blut und Knochenmark sich befindenden Aufschluss geben. Weiterhin war es von Wichtigkeit, zu constatieren, ob in den Lungengefässen eosinophile Zellen in vermehrtem Maasse zu finden wären und wie sich ihre Form im Vergleich zu den in loco vorhandenen eosinophilen Zellen verhalte. Ausserdem sollte uns die Carminspeicherung ein Wegweiser dafür sein, ob die in dem Lungengewebe auftretenden eosinophilen Zellen Abkömmlinge irgend welcher carminophiler Zellen seien. Was die vitale Carminspeicherung betrifft, so ist es uns bekannt, dass seit den Untersuchungen von Ribbert, Aschoff, Kiyono u. a. als carminophile Zellen die folgenden Zellarten aufzufassen sind:

Die Deckzellen der serösen Höhlen, die Endothelien des Gefässsystems, die Bindegewebszellen (Fibroblasten), die Reticuloendothelien der blutbereitenden Organe (die Klasmatocyten und die Histiocyten, die aus den specifischen Reticuloendothelien der blutbereitenden Organe und der Klasmatocyten hervorgehen).

Wir wollen im folgenden über die Prüfung der nachstehenden Fragen berichten:

1. Was für eine Blutformel zeigt das Versuchstier vor der letzten Einspritzung von 20 ccm Serum?
2. Welches ist die procentuale Zusammensetzung der weissen Blutzellen im Knochenmark vor und nach dem anaphylaktischen Shock?
3. Welches ist das morphologische Bild der localen eosinophilen Zellen im Lungengewebe und wie verhalten sie sich zu den eosinophilen Zellen im Blut und im Knochenmark?



Die Beantwortung der beiden ersten Fragen ist aus den folgenden Tabellen I und II ersichtlich, die der 3. Frage aus Tabelle III.

Tabelle I.
Blutbefunde vor der zweiten Einspritzung.

Grosse Lymphocyten	Kleine Lymphocyten	Pseudo-eosinophile[1])	Eosinophile	Mastzellen	Uebergangsformen
10 pCt.	35 pCt.	50 pCt.	1 pCt.	2 pCt.	1 pCt.

Tabelle II.
Procentuale Zusammensetzung der weissen Knochenmarkszellen.

	Myelocyten			Metamyelocyten		
	Pseudo-eosinophile[1])	Eosinophile	Mastzellen	Pseudo-eosinophile[1])	Eosinophile	**Mastzellen**
Vor dem anaphylaktischen Shock	80 pCt.	**2** pCt.	3 pCt.	10 pCt.	**2** pCt.	**3** pCt.
Nach dem anaphylaktischen Shock	55 pCt.	**20** pCt.	1 pCt.	9 pCt.	**15** pCt.	—

1) Die pseudoeosinophilen Zellen des Kaninchens entsprechen den neutrophilen Specialleukocyten der anderen Tierarten.

Tabelle III.
Procentuale Zusammensetzung der eosinophilen Zellen in Knochenmark, Blut und Lunge nach ihrem morphologischen Bilde.

	Knochenmark			Blut			Lungen		
	Mononucleäre		Polynucleäre	Mononucleäre		Polynucleäre	Mononucleäre		Polynucleäre
	Myelocyten	Metamyelocyten		Myelocyten	Metamyelocyten		Myelocyten	Metamyelocyten	
Vor dem anaphylaktischen Shock	80 pCt.	20 pCt.	0	0	0	100 pCt.	0	0	0
Nach dem anaphylaktischen Shock	50 pCt.	40 pCt.	10 pCt.	40 pCt.	40 pCt.	20 pCt.	50 pCt.	20 pCt.	30 pCt.

Was die Frage betrifft, ob fixe Zellen sich in eosinophilen Zellen verwandeln können, so ist diese auf Grund unserer Befunde zu verneinen, denn wir haben niemals in den eosinophilen Zellen Carmingranula auffinden können und niemals Uebergangsformen von carminspeichernden Bindegewebszellen zu eosinophilen Zellen gesehen.

Die Behauptung, dass eosinophile Zellen aus Lymphocytenzellen hervorgehen können, wie manche Autoren angenommen haben, ist gleichfalls nicht mehr aufrecht zu erhalten, da nämlich die eosinophilen Zellen und die Lymphocyten schon differencierte Zellelemente des Blutes sind. Wenn nun die Lymphocyten eosinophile Zellen liefern könnten, müsste man alle diese Zellen zu einer Zellart rechnen können. Diese Frage ist aber bekanntlich nach eingehenden Untersuchungen der hämatopoetischen Organe erörtert worden, jedoch hat man zur Stütze dieser Theorie keinen

Anhaltspunkt gewonnen. Eine Umwandlung der Lymphocyten oder fixen Bindegewebszellen in eosinophile Zellen findet also nach den Ergebnissen unserer Untersuchungen an carmingespeicherten Kaninchen nicht statt.

Das mikroskopische Bild des Blutes, Knochenmark und der Lungen nach dem anaphylaktischen Tode des Tieres und sein Vergleich mit den vor dem Tode genommenen Blut und Knochenmark gibt uns also folgendes Resultat (vgl. Tabelle III):

Die Morphologie des Kernes der localen eosinophilen Zellen gibt uns das Bild der echten eosinophilen Myelocyten und Metamyelocyten in der Ueberzahl, daneben auch der in dem Kreislauf vor dem Tode des Tieres vorhandenen polynucleären eosinophilen Zellen. Auch beim Meerschweinchen überwiegen in der anaphylaktischen Lunge die mononucleären Eosinophilen, d. h. die Myelocyten (55 pCt.) und die Metamyelocyten (20 pCt.) vor den polynucleären (25 pCt.).

Die so rasch eingetretene Eosinophilie zeigt uns in unserem mikroskopischen Präparat deutlich den Weg, auf welchem die in den Lungengefässen angehäuften eosinophilen Zellen hierher gelangt waren; wir fanden viele Lungengefässe vollgepfropft mit zahllosen eosinophilen Zellen. Die Durchwanderung dieser eosinophilen Zellen aus den Blutgefässen in das Lungengewebe selbst konnten wir direct beobachten. Wir fanden ausserdem zahlreiche Blutungen im Lungengewebe, die man bekanntlich immer bei Anaphylaxie sieht, und welche gleichfalls zahlreiche eosinophile Zellen enthielten, die den in den Gefässen befindlichen eosinophilen Zellen gleich waren.

Unsere Befunde ergeben, dass die eosinophilen Zellen aus dem Blut und Knochenmark zu denjenigen Bezirken hinströmen, wo sich specifisch anziehende Substanzen anhäufen. Sammeln sich in einem bestimmten Herde diese specifisch anziehenden Substanzen an, so locken sie eine Zahl eosinophiler Leukocyten aus dem Blut und Knochenmark an sich und rufen somit eine locale Eosinophilie hervor.

Erklärung der Abbildung auf Tafel XI.

Histologisches Bild der anaphylaktischen Lunge (Kaninchen). Ocul. 2. Oelimmersion. In der Mitte ein Lungengefäss, in dessen Lumen, Wand und Umgebung zahlreiche eosinophile Zellen. Emigration der eosinophilen Zellen durch die Gefässwand. Eosinophile Zellen und Blutungsherde in den Septen zwischen den geblähten Lungenalveolen.



XX.

Aus der I. und III. med. Abt. (Vorstände: Prim.-Prof. Dr. G. Singer und Prim.-Doc. Dr. M. Weinberger) und dem path.-anat. Inst. (Vorstand: Hofrat Prof. Dr. R. Paltauf) der k. k. Krankenanstalt „Rudolfstiftung" zu Wien.

Beschleunigter Nachweis der Tuberculose im Tierversuch durch Milzimpfung.

Von

Dr. **M. Damask** und Dr. **F. Schweinburg**,

Assistenten der Abteilungen.

Dank den verschiedenen Anreicherungsverfahren, insbesondere mit Antiformin, ist es heute leichter denn je möglich, den färberischen Nachweis von Tuberkelbacillen in bacillenarmen Medien zu erbringen. Doch ist die Feststellung der Tuberculose auf diesem Wege nicht in allen Fällen eine einwandfreie. Insbesondere gilt dies von der Differentialdiagnose zwischen dem Tuberkelbacillus und dem Smegmabacillus, welche häufig nicht leicht zu stellen ist. Aehnliches gilt in selteneren Fällen auch vom Sputum. Wir erinnern an die Befunde von Zahn, Pappenheim, Fraenkel und Rabinowitsch, die im Sputum bei Lungengangrän säurefeste Bacillen fanden, während die Obduction keine Tuberculose ergab. Rabinowitsch gelang die Reinzüchtung dieser Bacillen, die sich für Meerschweinchen als nicht pathogen erwiesen und in die Gruppe der Buttersäurebacillen eingereiht wurden. Auch Laabs fand bei angeblich nicht tuberculösen Individuen säurefeste Stäbchen im Mundspeichel, Zungen- und Zahnbelag. Schliesslich sei auf die im Wasser vorkommenden, von Antiformin nicht angreifbaren säurefesten Bacillen hingewiesen, die auch zu Fehlschlüssen Anlass geben können. Ausserdem gibt es eine ganze Anzahl von Fällen, bei denen der mikroskopische Nachweis von Tuberkelbacillen überhaupt nicht gelingt und die dennoch klinisch der Tuberculose höchst verdächtig erscheinen. Insbesondere gilt dies von serösen Exsudaten und Gelenkergüssen.

Für all die fraglichen Fälle kommt praktisch nur der biologische Weg als das einzig zuverlässige Mittel in Betracht. Allerdings haftet der bisher meist geübten intraperitonealen Impfung trotz ihrer Zuverlässigkeit der Mangel an, dass der sichere Nachweis der specifischen Natur des geimpften Materials erst in einem Zeitraum von 6 bis 7 Wochen möglich ist.

In den letzten Jahren sind nun mannigfache Versuche angestellt worden, die auf die Beschleunigung des Nachweises der specifischen Natur des Impfmaterials hinzielten. Die Art dieser Versuche bewegt sich nach zwei Richtungen hin. Auf der einen Seite versuchte man die er-



höhte Empfindlichkeit gewisser Organe gegen die tuberculöse Infection auszunützen, indem eine directe Impfung in diese Gewebe vorgenommen wurde. Auf der andern Seite nützte man die Ueberempfindlichkeit der geimpften Meerschweinchen gegen Tuberculin aus, um die tuberculöse Erkrankung des Tieres früher nachweisen zu können. Schliesslich wurde die Allergie sicher tuberculöser Tiere dazu benützt, um durch Intracutanimpfung mit dem fraglichen Material eine Intracutanreaction zu erzielen (Hagemann).

In die erste Kategorie dieser Versuche wäre einzureihen die Methode von Damsch, welcher durch Impfung in die vordere Augenkammer des Kaninchens nach drei Wochen deutlich erkennbare Tuberkel auf der Iris nachweisen konnte. Dieser Weg erwies sich jedoch praktisch als wenig brauchbar, wegen der schwierigen Technik sowie wegen der bei Bestehen einer Mischinfection auftretenden Panophthalmie, die den Nachweis der specifischen Veränderungen der Iris unmöglich macht. Nattan-Larrier und Griffon haben Meerschweinchen in der Laktationsperiode das verdächtige Material in die Brustdrüsen injiciert und nach 5 bis 6 Tagen in der ausgequetschten Milch Tuberkelbacillen nachweisen können.

Die Beobachtung, dass die regionären Lymphdrüsen der Tuberculoseinfection frühzeitig anheimfallen, gab Salus und Rabinowitsch Veranlassung, das verdächtige Material subcutan in die Leistengegend zu injicieren. Die geschwollenen Leistendrüsen erwiesen sich nach 3 bis 4 Wochen als tuberculös.

Die durch ein Trauma geschaffene Disposition zur schnelleren tuberculösen Erkrankung veranlasste Bloch, die Leistendrüsen vor der subcutanen Injection zu quetschen. In den bereits nach 9 Tagen geschwollenen Drüsen konnte er in Schnittpräparaten Tuberkelbacillen nachweisen.

Die immerhin complicierte Methode des Nachweises von Tuberkelbacillen in den Serienschnitten haben Bloch und gleichzeitig Bachrach und Necker dadurch vereinfacht, dass sie die Drüsen in 15 proc. Antiformin auflösten und das Sediment mikroskopisch untersuchten. Bereits nach 10 bis 11 Tagen konnten Bachrach und Necker auf diesem Wege die tuberculöse Natur der Erkrankung in allen verdächtigen 25 Fällen nachweisen. Als Untersuchungsmaterial diente ausschliesslich Harn. Dieser so beschleunigte Nachweis von Tuberkelbacillen wäre ohne Zweifel allen bisher geübten Methoden überlegen, wenn er eben absolut sicher wäre. Die Erfahrung lehrt indes, dass die Schwellung und die centrale Erweichung der Inguinaldrüsen nicht immer specifisch ist, da auch andere Bakterien diese Veränderungen bedingen können. Sogar die gefundenen säurefesten Bacillen können miteingebrachte, nicht specifische Erreger sein, wie dies aus den Untersuchungen von Dieterlen hervorgeht. Schliesslich kann nach Esch die Drüsenschwellung überhaupt fehlen, besonders in Fällen, in welchen nur äusserst minimale Mengen von Tuberkelbacillen injiciert wurden.

Auch die von Esch angegebene intracardiale Einspritzung des verdächtigen Materials hat sich nicht eingebürgert. Es scheint, dass die Technik zu schwierig ist und die Tiere häufig im Anschluss an die Impfung an Verblutung zugrunde gehen (s. Hagemann).



Oppenheimer wählte für die Injection des infectiösen Materials die Leber, von der Erfahrung ausgehend, dass nach Einbringung von Tuberkelbacillen in die Blutbahn Leber und Milz zuerst erkranken. Seine Versuche ergaben, dass regelmässig bei Ueberimpfung von tuberkelbacillenhaltigem Harn bereits nach 16 Tagen, öfter auch schon früher bis herab zu 5 Tagen, miliare Knötchen in der Leber und Milz nachweisbar waren, die bei der mikroskopischen Untersuchung sieh immer als Tuberkel erwiesen. Die Vorteile dieser Impfmethode bestehen in der sehr einfachen Technik, wie insbesondere in der bereits makroskopisch sichtbaren anatomischen Veränderung, die bei einiger Uebung die weitere histologische Untersuchung überflüssig macht. Zwar erscheint der sichere Nachweis der Tuberculose durch die intrahepatische Methode gegenüber der von Bachrach und Necker modificierten Blochschen Methode unter Umständen um einige Tage verzögert, dafür entfallen alle Bedenken bezüglich der Identität der Bacillen, wodurch der Nachweis ein absolut verlässlicher ist.

Aus der Oppenheimerschen Arbeit geht hervor, dass bei der intrahepatischen Impfung regelmässig auch Tuberculose der Milz bestand, die häufig ausgesprochener war als die der Leber, und manchmal sogar früher auftrat.

Diese Beobachtung im Zusammenhange mit der Erfahrung, dass bei der Obduction tuberculöser Meerschweinchen die Milz häufig sich als am schwersten afficiert erweist, veranlasste uns, die Milz als Impfstelle zu benützen, um womöglich auf diesem Wege den Nachweis der tuberculösen Infection noch weiter abkürzen zu können. Unsere Erfahrungen haben nun in der Tat unsere Annahme insoweit bestätigt, als sich bei unseren Versuchen in der Regel nach 14 Tagen, in der Mehrzahl der Fälle nach 10 Tagen, häufig auch schon früher, die tuberculöse Infection nachweisen liess.

Zunächst schien allerdings die Technik complicierter und zeitraubender als bei der Oppenheimerschen Methode. Denn es erscheint bei der Kleinheit der Milz unmöglich, mit einiger Sicherheit in dieselbe zu impfen, wovon wir uns in mehreren Vorversuchen überzeugen konnten. Nur durch die Laparotomie ist eine verlässliche Impfung möglich; diese gestaltet sich bei einiger Uebung äusserst einfach.

Die Bauchhöhle des narkotisierten und rasierten Meerschweinchens wird mit einem linksseitigen Flankenschnitt, der vom Rippenbogen in der Länge von etwa 5 cm nach abwärts geführt wird, geöffnet; dabei stellt sich der Magen ein, welcher vorgezogen wird. An seiner grossen Curvatur hängt die etwa 2 cm lange Milz, die automatisch mit dem Magen aus der Wunde gleitet. In diese wird nun das verdächtige Material mit einer ganz feinen und kurzen Kanüle eingespritzt. Hierbei ist nur darauf zu achten, dass die sehr dünne Milz nicht durchgestochen und dadurch das Material in die Bauchhöhle injiciert wird. Am zweckmässigsten wird hierfür ein Milzpol zwischen Daumen und Zeigefinger fixiert. Die richtig ausgeführte Injection erkennt man an dem Entstehen einer anämischen Zone, die sich scharf gegen das rote Milzgewebe absetzt. Nach Reposition der Eingeweide werden die Bauchdecken mit

fortlaufender Naht vereinigt, die Haut mit Michelschen Klammern geschlossen und mit etwas Collodium begossen. Die Bauchhaut wird nur mit Jodtinctur bestrichen und steril abgedeckt. Die Asepsis erfordert keine besondere Aufmerksamkeit. In unserer ganzen Versuchsreihe ist uns nur zu Beginn der Versuche ein einziges Tier an Peritonitis eingegangen. Ganz vereinzelt stellten sich geringe Bauchdeckeneiterungen ein, die jedoch den Gang der Versuche in keiner Weise beeinflussten. Viel mehr zu schaffen gab uns anfänglich die parenchymatöse Milzblutung. Sie trat aus der Injectionsstelle bald sehr gering, bald abundant auf, erforderte aber in den meisten Fällen keine besondere Blutstillung. Immerhin hatten wir im Anfang einige Verblutungen in die Bauchhöhle zu verzeichnen. Der Liebenswürdigkeit des Herrn Vorstandes Prof. Dr. E. Freund im hiesigen chemischen Laboratorium verdanken wir ein Präparat, durch welches wir starke Blutungen immer beherrschen konnten. Es ist dies ein Lecithinpräparat „Coagulint".

Auf die blutende Stelle wird durch einige wenige Minuten ein mit diesem Präparate getränkter Tupfer aufgedrückt. Seit Anwendung dieses Mittels ist uns kein Tier mehr an Verblutung eingegangen. Die Blutung aus den Bauchdecken ist eine minimale und erfordert in der Regel keine Gefässunterbindung. Es empfiehlt sich, ziemlich weit seitlich, am besten links in der vorderen Axillarlinie, zu laparotomieren, um den grösseren Gefässen auszuweichen. Der ganze Eingriff gestaltet sich technisch sehr leicht, ist von einem Operateur ohne Assistenz ausführbar und dauert kaum zehn Minuten. Das Instrumentarium besteht nur aus einem Scalpell, einer kleinen Schere, einer kleinen chirurgischen Pincette, kleiner stark gebogener Nadel, feiner Seide und Michelschen Klammern. Zur Injection verwenden wir eine 2 ccm fassende Recordspritze.

Die Menge des injicierten Materials beträgt meist $^1/_2$ bis 1, höchstens $1^1/_2$ ccm. Grössere Mengen können wegen der Kleinheit des Organs nicht injiciert werden. Zur Prüfung des Erfolges bedienten wir uns der Relaparotomie der injicierten Tiere. Dies gewährte uns den Vorteil, sehr frühzeitig nachsehen und bei negativem Befunde warten zu können. So sparten wir Material und liefen nicht Gefahr, ein nur vorläufig negatives Resultat als definitives anzusprechen. Die Relaparotomie führten wir median aus; sie wird von den meisten Tieren ebenso gut vertragen wie die erste. In negativen Fällen haben wir hier und da auch wiederholt relaparotomiert.

Exsudate, Harnsedimente und Eiter wurden ohne jede weitere Vorbehandlung injiciert. Nur eine Anzahl von Exsudaten wurde gleich nach Entnahme mit sterilen Porzellankügelchen längere Zeit geschüttelt, um zu verhindern, dass das sich stets bildende und nicht injicierbare Fibringerinnsel die meist ohnehin sehr spärlichen Tuberkelbacillen einschliesse. Mehr Schwierigkeiten machte die Injection des Sputums. Um die von Jacoby und Meyer festgestellte schädigende Wirkung der stärker concentrierten Antiforminlösung auf die Virulenz der Bacillen zu vermeiden, haben wir verschiedene Modificationen der Vorbehandlung des Sputums versucht. Das nicht vorbehandelte Sputum ist natürlich wegen seiner Consistenz unbrauchbar, da es sich durch die unbedingt notwendigen

feinen Canülen nicht injicieren lässt. Versuche, das Sputum durch Schütteln mit Glasperlen so weit zu homogenisieren, dass es injicierbar wird, ergaben kein Resultat. Wir bedienten uns ferner der Autolyse des Sputums, indem wir dieses 12 bis 24 Stunden im Thermostaten stehen liessen. Es gelingt auf diese Weise, jedes Sputum so weit zu verflüssigen, dass man es ohne Schwierigkeiten injicieren kann. Mit derart homogenisiertem Sputum haben wir nun eine grössere Versuchsreihe angestellt. Wir können aber diese Methode nicht empfehlen, weil uns mehr als die Hälfte der Tiere bereits am Tage nach der Injection eingegangen ist. Die Obduction ergab meistens einen ganz negativen Befund. Da im Ausstrichpräparat solcher autolysierter Sputa die übrigen Bakterien ungeheuer vermehrt sind, nehmen wir an, dass die Tiere an acuter Sepsis eingegangen sind.

Wir gingen daher zu Versuchen mit schwachen Antiforminlösungen über. Bei 5proc. Lösungen ergab sich der Uebelstand, dass das Homogenisieren sehr lange Zeit dauerte und sich beim Centrifugieren ein sehr mangelhaftes Sediment bildete, das oft weniger Bacillen enthielt, als das unvorbehandelte Sputum. Der Zusatz von grösseren Mengen Alkohol, der ein besseres Absetzen ermöglicht hätte, musste natürlich vermieden werden, um die Bacillen in ihrer Virulenz nicht zu schädigen.

Wir haben nun auf folgende Weise versucht, die langdauernde Einwirkung des Antiformins auf das Sputum zu vermeiden. Wir überliessen zunächst das Sputum im Thermostat der Autolyse, schüttelten es dann mit der annähernd gleichen Menge 10- oder 15proc. Antiforminlösung gründlich durch, wobei die Homogenisierung in ganz kurzer Zeit vor sich ging. Dann wurde möglichst rasch abcentrifugiert, das Sediment in wenig physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und injiciert. Diese Methode hat sich uns weitaus am besten bewährt, wobei die 10proc. Lösungen günstigere Resultate lieferten als die 15proc.

Es seien nun die gewonnenen Resultate in tabellarischer Uebersicht angeführt.

Zunächst mögen einige Versuche mit Reinculturen folgen. Es wurde eine Aufschwemmung einer Oese Tuberkelbacillen vom Typus humanus auf 10 ccm physiologischer NaCl-Lösung als Grundaufschwemmung verwendet. Wir werden diese Aufschwemmung der Kürze halber als Normalaufschwemmung bezeichnen.

Tabelle I.

Versuche mit Normalaufschwemmung.

Meerschw. Nr.	Menge ccm	Datum der Injection	Datum der Relaparotomie	Ergebnis
16	1	8. 10.	16. 10.	Milz 2fach vergrössert, 2 grosse käsige Knoten; im Ausstrichpräparate reichliche Tuberkelbacillen. Leber 0.
17	1	8. 10.	16. 10.	Milz: mehrere hanfkorngrosse verkäste Knötchen. Leber 0.



Meerschw. Nr.	Menge ccm	Datum der Injection	Datum der Relaparotomie	Ergebnis
23	1/2	9. 10.	16. 10.	Milz 3fach vergrössert, zahlreiche verkäste bis hanfkorngrosse Knötchen; im Ausstrich Bacillen positiv. In der Leber zahlreiche gelbe Knötchen.
24	1/2	9. 10.	17. 10.	Milz 3fach vergrössert, durchsetzt von gelben verkästen Knötchen, im Ausstrich Bacillen positiv. Leber 0.
26	1/2	9. 10.	15. 10.	Verkäste Knötchen in Milz und Leber.
32	1	13. 10.	19. 10.	Milz doppelt vergrössert; an der Einstichstelle ein grosser käsiger Knoten neben mehreren kleineren. Leber 0. Ausstrich positiv.
37	1	18. 10.	23. 10.	Milz doppelt vergrössert; enthält verkäste Knötchen. Miliare Knötchen der Leber.
38	1/2	18. 10.	23. 10.	Verkäste Knötchen der Milz und Leber. Im Ausstrich Bacillen positiv. Leber 0.
44	0,1	28. 10.	4. 11. 10. 11.	Negativ. Drei grosse käsige Knoten der Milz. Bacillen positiv.
48	0,01	28. 10.	10. 11.	Mehrere grosse käsige Milzknoten. Im Ausstrich Bacillen positiv. Leber 0.
50	0,001	28. 10.	8. 11. 11. 11.	0 Zwei verkäste Knoten in der Milz. Leber 0. Ausstrich positiv.

Aus dieser Tabelle geht wohl eindeutig hervor, dass die Menge der eingebrachten Keime den Zeitpunkt, an dem eine makroskopische Erkrankung der Milz nachweisbar ist, ausserordentlich beeinflusst, eine übrigens längst bekannte Tatsache. Bei grossen Mengen haben wir regelmässig schon in der ersten Woche, frühestens am fünften Tage, ausgesprochene tuberculöse Veränderungen nachweisen und durch positiven Bacillenfund erhärten können. Bei stärkeren Verdünnungen liess sich Tuberculose der Milz erst nach 12 bis 13 Tagen constatieren.

Tabelle II.

Autolysiertes Nativsputum in die Milz.

Meerschw. Nr.	Menge des injicierten Sputums ccm	Bacillengehalt	Datum der Injection	Datum der Relaparotomie	Ergebnis
110	1/2	Reichlich	27. 11.	10. 12.	Zwei grosse käsige Milzknoten. Im Ausstrich Bacillen positiv.
112	1/2	Mässig, Reichlich	27. 11.	15. 12.	Mässige Tuberculose der Milz und Leber.
117	1/2	Reichlich	2. 12.	16. 12.	Tuberculose der vergrösserten Milz. Leber 0.
134	1	Mässig, Reichlich	4. 12.	16. 12.	Tuberculose der Milz.
104	1/2	Spärlich	24. 11.	9. 12. Spontanexitus	Milzabscess an der Injectionsstelle. Fraglich.
103	1/2	Reichlich	24. 11.	2. 12. Narkosetod	Negativ (nach 8 Tagen).

Sieben Tiere 24 Stunden bis 3 Tage nach der Injection eingegangen.



Es wurden somit im ganzen 13 Tiere mit autolysiertem Nativsputum in die Milz geimpft. Bei vier Tieren ergab die nach 12, 13, 14 und 18 Tagen vorgenommene Relaparotomie ein positives Resultat. Ein Tier zeigte nach 8 Tagen keine Tuberculose; infolge Narkosetodes während der Relaparotomie konnte kein endgiltiges Resultat erzielt werden.

Fraglich ist das Ergebnis bei Tier 104, da durch ein Uebersehen der Eiter des Milzabscesses nicht auf Tuberkelbacillen gefärbt wurde.

So günstig nun diese Resultate auch sind, ist die Methode wegen des grossen Verlustprocentsatzes (54 pCt.) nicht empfehlenswert.

Tabelle IIIa.

Autolysiertes Antiforminsputum in die Milz.

A. 10 procentig.

Meerschw. Nr.	Menge des injicierten Sputums ccm	Bacillengehalt	Datum der Injection	Datum der Relaparotomie	Ergebnis
66	1	Spärlich.	5. 11.	12. 11.	Negativ.
				18. 11.	Tuberculose der Milz.
67	1	Mässig reichlich.	5. 11.	12. 11.	Negativ. Narkosetod.
68	1	Mässig reichlich.	5. 11.	12. 11.	Ein käsiger Knoten der vergrösserten Milz. Im Ausstrich Bacillen positiv.
71	1	Mässig reichlich.	5. 11.	12. 11.	Langer käsiger Milzknoten, daneben kleinere verkäste. Im Ausstrich Bacillen positiv.
73	1	Sehr spärlich.	6. 11.	13. 11.	Negativ.
				17. 11.	Spontanexitus: Negativ.
82	1	Sehr spärlich.	17. 11.	28. 11.	Negativ.
				2. 12.	Fragliche Knötchen in der Leber. Milz 0.
				5. 12.	Exitus: Spärliche Tuberculose der Milz und Leber.
93	1	Spärlich.	21. 11.	13. 12.	Zwei grosse käsige Milzknoten. Tbc.-Bacillen im Ausstrich positiv.
106	1/2	Mässig reichlich.	26. 11.	15. 12.	Grossknotige Tbc. der stark vergrösserten Milz: Miliare der Leber.
107	1/2	Mässig reichlich.	26. 11.	15. 12.	Grosse käsige Knoten der stark vergrösserten Milz. Leber 0.
108	1/2	Spärlich.	24. 11.	12. 12.	Grosse Tbc.-Knoten der Milz, miliare in der Leber.

Es wurden im ganzen 10 Tiere mit 10proc. autolysiertem Antiforminsputum geimpft. Positive Resultate ergaben sich am 6., 7., 13., 18., 19., 19. und 22. Tage. Die Tiere 93, 106, 107, 108 konnten aus äusseren Umständen erst zu so späten Terminen relaparotomiert werden; sie zeigten aber schon so weit fortgeschrittene tuberculöse Veränderungen der Milz, dass sie sicher schon mehrere Tage früher ein positives Resultat ergeben hätten.

Negative Befunde hatten wir am 7., 7., 8., 11. und 11. Tage. Das Tier 67 zeigte nach 7 Tagen keine Tuberculose; infolge Narkosetodes während der Relaparotomie konnte kein endgiltiges Resultat erzielt werden.



Bei Tier 82 ergab sich nach 11 Tagen ein negatives, nach 15 Tagen ein fragliches, nach 18 Tagen ein sicher positives Resultat. Der Ausfall des Versuchs bei diesem Tier beweist die Richtigkeit unseres Vorgehens, die Tuberculose nicht durch eine eventuell zu frühzeitige Obduction, sondern durch Relaparotomie nachzuweisen. Bei Anwendung der ersten Methode wäre das Resultat des Tierversuches unrichtig gewesen.

Tabelle IIIb.

Autolysiertes Antiforminsputum in die Milz.

B. 15 procentig.

Meerschw. Nr.	Menge des injicierten Sputums ccm	Bacillengehalt	Datum der Injection	Datum der Relaparotomie	Ergebnis
6	1/2	Mässig.	25. 9.	22. 10. Spontanexitus.	Diffuse Tbc. der Milz, Leber, Kiralyfische Drüsen, Peritoneum-Tbc.
8	1	Reichlich.	1. 10.	15. 10.	Milz 4fach vergrössert, enthält zahlreiche kleinere, vereinzelte grössere, fast durchweg verkäste Knoten. Leber: mässig zahlreiche kleine Knötchen.
11	2	Reichlich.	3. 10.	19. 10.	Milz 3fach vergrössert, sehr zahlreiche Knötchen. Kiralyfische Drüsen (verkäst).
12	1	Mässig.	3. 10.	16. 10.	Milz 4fach vergrössert, zahlreiche verkäste Knoten. Leber 0, fettig degeneriert.
14	1	Zahlreich.	4. 10.	16. 10.	Ein Knötchen in der Milz. 20. 10. Spontanexitus: auch Leber-Tbc.
58	1	Spärlich.	30. 10.	8. 11. 11. 11.	Negativ. Zwei hanfkorngrosse verkäste Milzknoten. Leber 0. Ausstrich positiv.
59	1	10fach verdünntes Sputum v. Vers. 58.	30. 10.	8. 11. 12. 11.	Negativ. Käsige Knoten in der Milz. Leber 0.
60	1	100fach verdünntes Sputum v. Vers. 58.	30. 10.	12. 11. 1. 12.	Negativ. Ausgebreitete Tbc. der Milz, Leber und Peritoneum.
61	1	1000fach verdünntes Sputum v. Vers. 58.	30. 10.	12. 11. 23. 11.	Negativ. Käsige Knoten der Milz.
62	1	Spärlich.	31. 10.	8. 11. 11. 11.	Negativ. Miliare Tbc. der Milz.

Es wurden im ganzen 10 Tiere mit 15proc. autolysiertem Antiforminsputum geimpft. Positive Resultate ergaben sich am 12., 12., 12., 13., 13., 14., 16., 23. (27. und 30.) Tage. Das Tier 6, das aus der Zeit unserer allerersten Versuche stammt, ging nach 27 Tagen spontan ein, eine Relaparotomie wurde nicht gemacht; es lässt sich daher nicht abschätzen, wann das Tier bereits makroskopische Tuberculose zeigte. Bei Tier Nr. 60, das mit 100fach verdünntem Sputum geimpft wurde, wurde es übersehen, das Tier zu einem früheren Termin zu relaparotomieren.



Doch muss man annehmen, dass es zumindest nach 23 Tagen tuberculös erkrankt war, weil das Tier Nr. 61, das mit einer noch zehnmal stärkeren Verdünnung geimpft wurde, bereits um diese Zeit deutliche Tuberculose der Milz zeigte.

Die negativen Resultate stammen vom 8., 9., 9., 12., 12. Tage.

Vergleicht man die Tabellen A und B, so scheinen die Versuche mit 10proc. Antiforminverdünnung günstigere Resultate zu liefern, als die mit 15proc. Wir lassen es dahingestellt, ob diese Differenz auf die schädigende Wirkung der stärker concentrierten Antiforminlösung zurückzuführen ist. Um dies zu entscheiden, ist unsere Versuchsreihe zu klein.

Tabelle IV.

Exsudate.

Meerschw. Nr.	Menge des injicierten Exsudats ccm	Chemisch-mikroskospischer Befund	Datum der Injection	Datum der Laparotomie	Ergebnis
13	1	(Pleura) serös. Lymphocyten, spärlich Leukocyten, keine Bakterien, keine Tbc.-Bacillen, Cultur steril, Rivalta positiv.	4. 10.	16. 10.	Kleine verkäste Knötchen der Mi (Ausstrich positiv), spärlichs gelbe Knötchen der Leber (nic weiter untersucht).
34	$1^1/_2$	(Pleura). Befund wie bei Nr. 13.	13. 10.	20. 10. 7. 11.	Negativ. Diffuse Tbc. d. Milz u. Leber, verkäst Kiralyfidrüsen u. ad portam hepa
56	1	(Pleura) hämorrhagisch. Mikroskopisch verfettete Leukocyten u. Epithelzellen, Erythrocyten und Erythrocytenreste, spärliche Lymphocyten, Rivalta pos., **Cultur steril, keine Tbc.-Bacillen.	30. 10.	13. 11. 25. 11.	Negativ. Negativ. Klinisch Bronchuscarcin oder Tbc. Später vorgenommen Probeexcision einer Drüse erg Adenocarcinom.
64	1	(Kniegelenkerguss) serös. Im Sediment Lymphocyten und Leukocyten, keine Tbc.-Bacillen.	4. 11.	19. 11. 28. 11.	Negativ. Klinisch und therapeuti ergab sich Gonitis gonorrhoica.
69	1	(Pleura) hämorrhagisch. Mikroskopisch Erythrocyten, spärlich Lympho- und Leukocyten, spärlich Tbc.-Bacillen.	5. 11.	12. 11.	Grössere und kleinere verkäste Kn chen der Milz, Ausstrich posi
76	1	(Peritoneum) serös. Spärlich Leuko- und Lymphocyten, Rivalta positiv, keine Tbc.-Bacillen.	11. 11.	28. 11. 12. 12. 18. 12	Negativ. Klinische Diagnose: T pleurae et peritonei. Obductions diagnose: Hepatitis interst., Pfor aderthrombose, Ascites, keine T
79	$1^1/_2$	(Pleura) serös. Im Sediment zahlreiche Erythrocyten, spärlich Lympho- und Leukocyten, keine Tbc.-Bacillen.	17. 11.	2. 12. 5. 12.	Negativ. Zwei grosse Tbc.-Knoten im Mi parenchym, Ausstr. pos., Leber
96	1	(Pleura) serös. Reichliche Lymphocyten, keine Bacillen.	22. 11.	13. 12. 22. 12.	Negativ. Grössere käsige Knoten der M spärl. verkäste Knötchen d. Leb
101	1	(Pleura) serös. Reichlich Lymphocyten, spärlich Erythrocyten, steril, keine Tbc.-Bacillen.	22. 11.	12. 12.	Grosser käsiger Milzknoten, Leber Ausstrich positiv.
115	1	(Pleura) serös. Spärlich Lymphocyten, reichliche Leukocyten, steril, keine Tbc.-Bacillen.	28. 11.	12. 12. 14. 12. Exitus	Negativ. Zwei käsige Milzknoten, Ausstr positiv.
124	1	(Pleura) serös. Spärliche Lymphocyten, reichl. Endothelzellen u. Erythrocyten.	1. 12.	16. 12.	Grosser Tuberkel der Milz. Le negativ.
148	1	(Peritoneum) serös. Keine Bacillen, spärlich Lymphocyten, Rivalta positiv.	22. 12.	5. 1.	Negativ. Klinische Diagnose: T pleurae et peritonei. Obducti diagnose: Carcinoma ventr., C cinomatosis pleurae et perito
150	1	(Pleura) serös. Keine Bacillen, Erythro- und Lymphocyten. Rivalta positiv.	26. 12.	5. 1.	Negativ. Von demselben Fall Nr. 148.
152	1	(Pleura) serös. Reichlich Lympho- und Erythrocyten, keine Tbc.-Bacillen.	30. 12.	5. 1.	Tbc.-Knoten der Milz und Le Ausstrich positiv.

Von den 14 untersuchten Exsudaten scheiden für die Beurteilung der Methode zunächst 5 aus, die bei andauernd negativem Befund sich klinisch bzw. autoptisch als nicht tuberculös erwiesen. Die übrigen Exsudate ergaben am 7., 14., 15., 21. Tage negativen Befund, dagegen am 6., 7., 12., 15., 16., 18., 20., 25. und 30. Tage positive Resultate. Die Ergebnisse sind hier begreiflicherweise nicht so günstig wie bei den Sputumversuchen. Die Exsudate sind ja derart bacillenarm, dass der färberische Nachweis in der Regel nicht gelingt. In der Tat fanden wir nur einmal spärliche Bacillen. Dieser Fall hat auch sehr früh, nämlich schon nach 7 Tagen, positiven Befund ergeben.

Es sei hier noch hervorgehoben, dass die Tuberkelknötchen manchmal nur im Parenchym sitzen und bei der blossen Inspection nicht nachweisbar sind. Dies kann zu Irrtümern Anlass geben, wie uns ein solcher wahrscheinlich bei Meerschweinchen Nr. 79 unterlaufen ist. Bei Meerschweinchen Nr. 96 wissen wir keine Ursache für das späte Auftreten der Milztuberculose. Dagegen zeigt der Befund bei Tier Nr. 34, dass wir mit der zweiten Relaparotomie viel zu lange gewartet haben. — Im Anschluss daran seien zwei Versuche mit Lumbalpunctaten wiedergegeben:

1. Meerschweinchen Nr. 57 erhält am 30. 10. 13 1 ccm verdächtiges Lumbalpunctat (hoher Druck, leicht getrübt; im Sediment Lympho- und Leukocyten in gleicher Menge, keine Tuberkelbacillen) intralienal. Am 13. und 17. 11. negativer Befund. Die Obduction des Pat. ergibt allgemeine Miliartuberculose und circumscripte tuberculöse Meningitis über den linken Centralwindungen. An der Hirnbasis waren keine meningitischen Veränderungen nachweisbar.

2. Meerschweinchen Nr. 113 erhält am 27. 11. 13 1 ccm klares Lumbalpunctat (im Sediment Leukocyten und Lymphocyten sehr spärlich, hoher Druck) intralienal. Am 15. und 22. 12. negativer Befund. Klinisch bestand ursprünglich Verdacht auf tuberculöse Meningitis, der sich jedoch später nicht bestätigte.

Die Kranke genas in kurzer Zeit völlig.

Tabelle V.

Verdächtiger Harn:

Meerschw. Nr.	Harnbefund	Menge ccm	Datum der Injection	Datum der Laparotomie	Ergebnis
114	Klar. Im Sediment vereinz. Leukocyten, keine säurefesten Stäbchen.	1	27. 11.	10. 12.	Zwei käsige Milzknoten. Ausstrich positiv.
122	Durch Ureterenkatheter entnommen, leicht hämorrhagisch, im Sediment ganz vereinzelte säurefeste Stäbchen.	1	29. 11.	10. 12.	Zwei käsige Milzknoten. Ausstrich positiv.
123	Klar, ohne Tbc.-Bacillen, sehr spärliche Leukocyten.	1	29. 11.	10. 12. 18. 12. 24. 12.	Negativ. Intraperitonealer Parallelvers. v. 29.11.am28.12.negativ. Intrahepatisch. Vers. v. 29.11.am27.12.negativ.
137	Klar, kein Sediment, keine Tbc.-Bacillen.	1	9. 12.	20. 12. 27. 12. 5. 1.	Negativ. Intraperitonealer Parallelversuch vom 9. 12. am 23. 12., 5. 1. u. 20. 1. negativ.
144	Klar, sehr spärliche Leukocyten, keine Tbc.-Bacillen.	1	19. 12.	5. 1.	Negativ, tot. Intraperitonealer Parallelversuch v.19.12.am3.2.negativ.

Zur Untersuchung gelangten wegen Mangels an Material nur sieben Harne, von welchen drei nach allen Methoden auch nach langer Zeit ein negatives Resultat ergaben, daher für die Beurteilung ausscheiden.

Tabelle VIa.

Intralienal.

Meerschw. Nr.	Impfmaterial.	Datum der Impfung	Datum der Laparotomie	Ergebnis.
37	1 ccm Normalaufschwemmung.	18. 10.	23. 10.	Milz doppelt vergrössert, enthält stecknadelkopfgrosse verkäste Knötchen, miliare Knötchen der Leber.
38	$^1/_2$ ccm Normalaufschwemmung.	18. 10.	23. 10.	Verkäste Knötchen der Milz und Leber.
44	0,1 ccm Normalaufschwemmung.	28. 10.	4. 11. 10. 11.	Negativ. Drei grosse käsige Knötchen der Milz. Bacillen im Ausstrich positiv. Leber 0.
48	0,01 ccm Normalaufschwemmung.	28. 10.	10. 11.	Mehrere grosse käsige Milzknoten. Ausstrich positiv. Leber 0.
50	0,001 ccm Normalaufschwemmung.	28. 10.	8. 11. 11. 11.	Negativ. Zwei verkäste Milzknoten. Ausstrich positiv. Leber 0.
71	1 ccm 10proc. Antiforminsputum mit mässig reichlich Bacillen.	6. 11.	12. 11.	Langer käsiger Milzknoten, daneben kleinere verkäste. Ausstrich positiv.
73	1 ccm 10proc. Antiforminsputum mit sehr spärlichen Bacillen.	6. 11.	13. 11. 17. 11. Spontantod.	Negativ.
96	1 ccm Pleuraexsudat, serös, reichlich Lymphoyten, keine Bacillen.	22. 11.	13. 12. 22. 12.	Negativ. Grössere käsige Knoten der Milz, spärliche verkäste Knötchen der Leber.
115	1 ccm Pleuraexsudat, serös, spärl. Lymphocyten, reichl. Leukocyten, steril, keine Tbc.-Bacillen.	28. 11.	12. 12. 14. 12.	Negativ. Zwei käsige Milzknoten. Ausstrich positiv.
122	1 ccm durch Ureterenkatheter entleert, leicht hämorrhagischer Urin, im Sediment ganz vereinzelte säurefeste Stäbchen.	10. 12.	10. 12.	Zwei käsige Milzknoten. Ausstrich positiv.
123	1 ccm klarer Urin, sehr spärliche Leukocyten, keine Tbc.-Bacillen.	29. 11.	10. 12. 18. 12. 24. 12.	Negativ.

Es sei ausdrücklich hervorgehoben, dass wir zur Herstellung völlig gleicher Versuchsbedingungen das Impfmaterial in eine 2 ccm-Spritze aufzogen und davon je 1 ccm injicierten. Auch haben wir im Gegensatz zu Oppenheimer auch für die Leberimpfung die Tiere laparotomiert.



Zwei Harne ergaben bereits am 13. und 11. Tage Tuberculose der Milz.

Um nun festzustellen, ob die Impfung in die Milz früher ein positives Resultat ergibt, als die in die Leber, haben wir eine Reihe von Parallelversuchen angestellt.

Tabelle VIb.

Intrahepatal.

Meerschw. Nr.	Impfmaterial	Datum der Impfung	Datum der Laparotomie	Ergebnis.
39	1 ccm Normalaufschwemmung.	18. 10.	23. 10. 5. 11.	Negativ. Milz 4- bis 5 fach vergrössert, durchsetzt von massenhaften Tbc.-Knoten, ebenso die Leber.
40	$^1/_2$ ccm Normalaufschwemmung.	18. 10.	23. 10.	An der Impfstelle der Leber im Parenchym käsiger Eiter. Ausstrich positiv, sonst 0.
46	0,1 ccm Normalaufschwemmung.	28. 10.	4. 11. 11. 11.	Negativ. Zahlreich verkäste Knötchen der Milz und Leber.
47	0,01 ccm Normalaufschwemmung.	28. 10.	11. 11. 24. 11.	Milz stark vergrössert. Klinisch verdächtige Knötchen der Milz und Leber. Grosse Tbc.-Knoten in Milz und Leber.
49	0,001 ccm Normalaufschwemmung.	28. 10.	11. 11. 1. 12. getötet	Negativ. Spärliche Tbc.-Knoten d. Milz (!). Leber 0.
72	1 ccm 10proc. Antiforminsputum mit mässig reichlich Bacillen.	6. 11.	12. 11.	In der Leber an der Impfstelle ein grösserer verkäster Knoten. Ausstrich positiv. In der Milz mehrere verkäste Knötchen.
74	1 ccm 10proc. Antiforminsputum mit sehr spärlichen Bacillen.	6. 11.	13. 11. 17. 11. getötet	} Negativ.
100	1 ccm Pleuraexsudat, serös, reichlich Lymphocyten, keine Bacillen.	22. 11.	13. 12. 23. 12. getötet	} Negativ.
118	1 ccm Pleuraexsudat, serös, spärl. Lymphocyten, reichl. Leukocyten, steril, keine Tbc.-Bacillen.	28. 11.	10. 12. 18. 12. getötet	Grosse verkäste Knötchen in der Leber. Milz negativ. Neben Lebertbc. zwei verkäste Knoten in der Milz.
125	1 ccm durch Ureterenkatheter entleert, leicht hämorrhagischer Urin, im Sediment ganz vereinzelte säurefeste Stäbchen.	29. 11.	10. 12. 18. 12. getötet	} Negativ.
126	1 ccm klarer Urin, sehr spärliche Leukocyten, keine Tbc.-Bacillen.	29. 11.	10. 12. 18. 12. 27. 12.	} Negativ.

Aus der Tabelle geht hervor, dass die Tuberculose bei intralienaler Impfung im allgemeinen früher und ausgedehnter zur Entwicklung gelangt als bei intrahepatischer. Dies darf a priori nicht Wunder nehmen, da, wie Oppenheimer selbst hervorhebt, auch bei Leberimpfung „oft die Erkrankung der Milz noch ausgesprochener war



als die der Leber, und, wie sich aus der Section vorzeitig getöteter Tiere ergab, früher in die Erscheinung trat". Von Interesse erscheint ferner, dass trotz der in manchen Fällen sehr fortgeschrittenen Erkrankung der Milz weder Leber noch Drüsen, noch andere Organe tuberculöse Veränderungen aufwiesen. Besonders möchten wir hervorheben, dass die von Kiralyfi beobachtete Schwellung und Verkäsung der retrosternalen und retrojugularen Lymphdrüsen, die ein allererstes Zeichen der beginnenden allgemeinen Infection sein soll, bei unseren Obductionen sich nur dann fand, wenn schon stärkere Veränderungen in der Milz nachweisbar waren. Anderseits fanden wir die Drüsen niemals verdächtig, wenn die Milz keine Erkrankung aufwies.

Wir können daher die Befunde von Meyer und Jacoby, welche die Tuberculose fast ausnahmslos zuallererst in diesen Drüsen fanden, bevor noch irgend ein anderes Organ erkrankt war, nicht bestätigen. Allerdings haben diese Autoren nur intraperitoneal inficiert.

Ueberhaupt ist es uns im Gegensatz zu diesen Autoren bei intraperitonealer Impfung niemals gelungen, nach 14 Tagen Tuberculose in rgend einem Organ, auch nicht in den Drüsen, mit Sicherheit nachizuweisen. Hin und wieder fanden sich zwar leicht geschwellte retrojugulare oder retrosternale Drüsen, die aber zu dieser Zeit noch keine Spur von Verkäsung zeigten und infolgedessen eine sichere Diagnose nicht zuliessen.

Zur richtigen Einschätzung des Wertes der Impfung in die Milz haben wir neben den Parallelversuchen mit Leberimpfung auch die Intraperitonealimpfung zum Vergleiche herangezogen. Wir konnten feststellen, dass zu Ende der zweiten Woche, zu welcher Zeit die meisten in die Milz geimpften Tiere ein positives Resultat ergaben, sich bei intraperitonealer Impfung noch keine Tuberculose nachweisen liess, was ja auch a priori vorauszusetzen war.

Nachdem wir uns überzeugt hatten, dass es mit Hilfe unserer Methode gelingt, in durchschnittlich zwei Wochen den Nachweis der Tuberculose zu erbringen, gingen wir daran, eine weitere Abkürzung des Nachweises durch Intracutanreaction zu versuchen. Doch sind wir damit zu keinem Resultat gelangt

Eine Reihe von Versuchen lehrte uns, dass wir niemals eine typische Reaction auslösen konnten, bevor nicht eine makroskopisch nachweisbare Tuberculose des Versuchstieres bestand. Tatsächlich hat Römer die Reaction frühestens am 21. Tage angestellt und infolgedessen verlässliche Resultate erzielt. Die von uns in der zweiten Woche angestellten Reactionen waren entweder völlig negativ oder zeigten die von Römer und Joseph als atypisch bezeichnete Form, die nach den genannten Autoren „zwar nur nach der Infection mit Tuberculose auftritt, aber keine anatomische Tuberculose beweist". Mit dieser Reaction haben später Esch und Hagemann durchschnittlich nach 14 bis 18 Tagen, in einzelnen Fällen schon nach 10 Tagen, hier und da allerdings erst nach drei Wochen positive Resultate erzielt. Beide Autoren geben allerdings zu, dass die Reaction erst positiv wird, wenn sich bei der Obduction des Versuchs-



tieres Tuberculose nachweisen lässt. Gerade dieses letztere Moment hat uns davon abgehalten, den Wert der Reaction an einem grossen Material durchzuprüfen. Immerhin haben wir in einigen Versuchen feststellen können, dass die Reaction in der zweiten Woche auch dann noch negativ ausfiel, wenn wir bei der Relaparotomie bereits Tuberculose feststellen konnten.

Was die Methode Hagemanns betrifft, die den Nachweis der Tuberculose derart erbringt, dass an hochtuberculösen Tieren mit dem fraglichen Material eine Intracutanreaction gemacht wird, so haben wir uns mit derselben nicht beschäftigt. Die Methode, welche ein positives Resultat bereits nach 48 Stunden ergeben soll, hat den Nachteil, dass man immer hochtuberculöse Tiere vorrätig haben muss, die auf intracutane Alttuberculinimpfung typische Intracutanreactionen aufweisen müssen. Aus diesem Grunde ist sie nur in grossen Laboratorien ausführbar.

Wir haben schliesslich versucht, durch die von Jacoby und Meyer angegebene subcutane Tuberculinreaction die Tuberculose des Versuchstieres möglichst frühzeitig zu ermitteln. Aber auch mit dieser Methode konnten wir keinen Fortschritt erzielen. Die Reaction ist schon nach den Angaben von Esch und Hagemann weniger empfindlich, als die intracutane.

Im Anschluss an Versuche von Hagemann haben wir nur den Tod der Versuchstiere als positiv angesprochen, während wir auf Temperaturschwankungen nicht geachtet haben. Aus unseren 25 diesbezüglichen Versuchen geht eindeutig hervor, dass die Tuberculose durch die subcutane Reaction erst bedeutend später nachweisbar ist, als durch anatomischen Befund. Ja, es ist in drei Fällen sogar vorgekommen, dass bei anatomisch ziemlich ausgebreiteter Tuberculose auf eine subcutane Injection von 0,5 ccm AT der Tod des Versuchstieres nicht erfolgte.

Diese Versuche lehrten uns, dass wir mit der intracutanen oder subcutanen Reaction nicht mehr erzielen konnten als durch Relaparotomie.

Résumé.

Nach dem Gesagten scheint uns die Impfung in parenchymatöse Organe die Methode der Wahl zum kürzesten biologischen Nachweise der Tuberculose zu sein. Zur Impfung eignet sich in erster Linie die Milz des Meerschweinchens, in welcher nach durchschnittlich 14 Tagen Tuberculose makroskopisch nachweisbar ist. Als besonderen Vorteil unserer Methode betrachten wir auch die Relaparotomie, die es gestattet, ein Tier wiederholt auf das Vorhandensein von Tuberculose zu untersuchen.

Es ist uns eine angenehme Pflicht, Herrn Sanitätsrat Director Dr. Hofmokl für die Ueberlassung des Tiermaterials, sowie Herrn Vorstand Prof. Dr. Freund für vielfache freundliche Unterstützung unseren besten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Bachrach und Necker, Wiener klin. Wochenschr. 1911. Nr. 12.
2. Bloch, Berliner klin. Wochenschr. 1907. Nr. 44.
3. Damsch, cit. nach Hagemann.
4. Dieterlen, Tuberculosearbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte. 1908. H. 9.
5. Esch, Münchener med. Wochenschr. 1912. Nr. 39.
6. Fraenkel, Berliner klin. Wochenschr. 1898. Nr. 40.
7. Hagemann, R., Ueber die Diagnose chirurgischer Tuberculose usw. Habilitationsschrift. Tübingen 1912, und Beitr. z. klin. Chir. Bd. 82. H. 1.
8. Derselbe, Med. Klinik. 1913.
9. Jakoby, M. und Meyer, N., Beitr. z. Klinik der Tuberculose. 1911. Bd. 20.
10. Kiralyfi, Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 47.
11. Laabs, Inaug.-Diss. Freiburg 1894, cit. nach Rabinowitsch.
12. Oppenheimer, Münchener med. Wochenschr. 1911. S. 2164 und 1912. S. 2817.
13. Pappenheim, Berliner klin. Wochenschr. 1898. Nr. 37.
14. Rabinowitsch, Deutsche med. Wochenschr. 1900. Nr. 16, und Berliner klin. Wochenschr. 1907. Nr. 2.
15. Römer, Beitr. z. Klinik d. Tuberculose. 1909. Bd. 12. H. 1.
16. Römer und Joseph, Ebenda. 1909. Bd. 14.
17. Salus, Berliner klin. Wochenschr. 1906. S. 1150.
18. Zahn, Inaug.-Diss. Tübingen 1884, cit. nach Rabinowitsch.



XXI.

Aus dem k. k. Serotherapeutischen Institut in Wien
(Vorstand: Hofrat Prof. Dr. Paltauf).

Experimentelle Studien über Immunisierung mit Diphtherietoxin-Antitoxingemischen.

Von

Dr. **Bruno Busson** und Dr. **Ernst Löwenstein.**

Durch eine geraume Zeit hat man angenommen, dass das Toxin durch das Antitoxin zerstört wird, da man die wesentlichste Function des Toxins, seine giftige Wirkung, nach der Neutralisierung verschwinden sah, eine Ansicht, die in der letzten Zeit durch die Angaben Abderhaldens scheinbar gestützt wird. Von dieser Voraussetzung ausgehend, hatte man auch angenommen, dass Antitoxine nur mit freiem Toxin erzeugt werden können. Später mehrten sich aber gegenteilige Beobachtungen, so z. B. jene, die man gelegentlich der Immunisierung von Pferden mit Diphtheriegift gesammelt hatte, insofern, als man fand, dass auch Toxin-Antitoxinmischungen imstande sind beim Pferde Antitoxin zu erzeugen. So hat Babes schon 1895 angegeben, dass man mit Mischungen von Toxin und Antitoxin bei Pferden ganz ausgezeichnete Immunisierungsresultate erzielen könne. Pawlowski und Maxutow haben denselben Versuch angestellt und sind ebenfalls zu einer Empfehlung dieser Methode gekommen. Roux prüfte diese Angaben von Babes und Pawlowsky nach, konnte sie aber nicht in vollem Umfange bestätigen. Kretz hingegen fand, dass im Gegensatze zu normalen Pferden nur Pferde, die schon giftempfindlich waren, auf die Injection von Glattgemischen mit einer Antitoxinproduction antworteten. Dreyer und Madsen beobachteten, dass die für Meerschweinchen glatt neutralisierten Toxin-Antitoxinmischungen für Kaninchen nicht vollkommen neutralisiert waren, denn während der Behandlung ging eine ganze Reihe von Kaninchen an Diphtherievergiftung zugrunde. Einige Kaninchen überlebten zwar die Immunisierung, wiesen aber in ihrem Blut kein Antitoxin auf im Gegensatz zu den mit denselben Gemischen behandelten Pferden und Ziegen. Nach Arloing, Nicolas und Antoine reagieren Hunde auf die Injection von Antitoxin-Toxinmischungen mit der Production allerdings sehr geringer Antitoxinmengen, wogegen die beiden ersteren Forscher bei späteren Untersuchungen, in denen sie als Versuchstiere Esel wählten, nachweisen konnten, dass man bei diesen Tieren mit den gleichen Gemischen Antitoxine erzeugen kann. Von grosser Bedeutung sind die Versuchsergebnisse von Grassberger und Schattenfroh, denen es gelang, hochempfindliche Tiere gegenüber dem Rauschbrandgift mit neutralen und über-

neutralisierten Mischungen zu schützen. Negativ lauten wiederum die Ergebnisse von Dzierzgowski, der weder bei Ziegen und Pferden noch bei Hunden durch die Injection mit neutralen Diphtherietoxin-Antitoxingemischen Antitoxin erzeugen konnte, und die Resultate von Park und Atkinson. Doch hat Atkinson später bei seinen an 100 Pferden durchgeführten Versuchen, bei denen er überneutralisierte Toxin-Antitoxingemische in Zwischenräumen von 5 bis 7 Tagen in steigenden Dosen injicierte, beobachten können, dass nach 4 Monaten bei einem Teil seiner Tiere ein antitoxinreiches Serum vorhanden war. Nach Theobald Smith und seinem Schüler Südmersen weisen Meerschweinchen oft schon nach einer einzigen Injection von neutralen Gemischen eine Immunität auf, die nach den Beobachtungen dieses Autors sogar viel dauerhafter und ausgeprägter ist als bei Tieren, welche eine schwere Diphtherieintoxication überstanden haben. Mc. Clintock und N. S. Ferry haben Pferde mit überneutralisiertem Diphtherietoxin behandelt und gefunden, dass von 18 behandelten Pferden im Durchschnitt ein 475 faches Serum gewonnen werden konnte. Die Pferde erhielten 10 Injectionen entweder täglich oder zweimal wöchentlich und die Dauer der Behandlung betrug 32 Tage. Es war vollkommen gleichgültig, ob die Injection sofort nach der Mischung oder 6 Stunden später gemacht wurde.

Zu besonderer Geltung ist die Immunisierung mit Toxin-Antitoxingemischen aber erst im Jahre 1913 gelangt, als v. Behring seine Versuche über ein neues Diphtherieschutzmittel mitteilte, das nach seinen Angaben aus einer Mischung von sehr starkem Diphtheriegift mit Antitoxin in solchem Verhältnis besteht, dass die Mischlösung im Meerschweinchenversuch nur einen geringen oder gar keinen Toxinüberschuss mehr aufweist. v. Behring beobachtete nämlich in einem solchen Versuch, dass ein für Meerschweinchen neutrales Toxin-Antitoxingemisch lebhafte Fieberreaction mit nachfolgender bedeutender Antitoxinproduction bewirkte und er konnte schliesslich sogar durch seine an Affen vorgenommenen Versuche nachweisen, dass die definitive Entgiftung in vitro wie bisher angenommen wurde, überhaupt nicht eintritt. Affen, denen ein Gemisch, das auf eine Gifteinheit sogar 20—40 Antitoxineinheiten enthielt, 2—3 mal hintereinander injiciert wurde, tötete die Tiere durch Diphtherievergiftung. Erst nach Zusatz von viel mehr Antitoxin im Mischungsverhältnis von 80—100 Antitoxineinheiten auf eine Gifteinheit hörte das Toxin-Antitoxingemisch auf für Affen giftig zu sein. Nach v. Behring sind menschliche Individuen gegenüber einem für Meerschweinchen neutralen Gemisch von Antitoxin und Gift viel weniger empfindlich als Affen, und nur Kinder in dem Alter von 4—15 Jahren erweisen sich als empfindlicher, insbesondere im Gegensatz zu Neugeborenen.

Ueber die eminente Bedeutung der praktischen Anwendung der v. Behringschen Impfschutzmethode konnte wohl kein Zweifel mehr bestehen, obwohl zunächst noch eine Reihe von ergänzenden Untersuchungen vorgenommen werden musste. Löwenstein unterzog sich der Aufgabe, die immunitäterzeugende Wirkung von Diphtherietoxin-Antitoxingemischen beim Meerschweinchen näher zu untersuchen, wobei er sich in erster Linie die Frage vorlegte, welches Verhältnis zwischen Toxin und Anti-

toxin die besten Immunisierungsresultate ergeben würde. Löwenstein arbeitete mit unter-, glatt- und schwachüberneutralisierten Toxin-Antitoxinmischungen, und es zeigte sich dabei, dass die Tiere, welche mit unterneutralisierten Mischungen vorbehandelt worden waren, durchaus keine höhere Immunität aufwiesen, als die mit glatt- oder überneutralisierten Mischungen vorbehandelten Meerschweinchen. Allerdings muss hervorgehoben werden, dass der Ueberschuss an Antitoxin bei den überneutralisierten Mischungen ein geringer gewesen ist.

Um nun ein Bild von der Bedeutung des freien Toxinüberschusses für die Immunisierung zu gewinnen, hat Löwenstein den Glatt- und den Todwert des Gemisches bestimmt und die überlebenden Tiere 50 Tage nach der Injection mittelst Subcutaninjection auf ihre active Immunität geprüft. Während $^1/_{10}$ ccm des Serums mit $^8/_{10}$ ccm Toxin den Spättod des Tieres nach 26 Tagen zur Folge hatte, haben die Mischungen, in denen das Toxin dieser Serummenge in fallenden Mengen bis zu 0,72 ccm Toxin zugesetzt wurde, keinen Tod mehr zur Folge. Bei der Prüfung dieser Tiere auf active Immunität ergab sich kein Unterschied in der Giftresistenz zwischen den Tieren, welche noch Infiltrate gezeigt hatten, und den Tieren, welche glatt geblieben waren. Bei der mehrmaligen Wiederholung dieser Versuche zeigte es sich, dass die unterneutralisierten Mischungen schon deswegen für die Immunisierung schlechtere Resultate ergaben, weil Spättode oder Paralysen oder langdauernde Kachexien den Versuchsausfall störten. Auch Smith und später Südmersen sind zu demselben Resultat gekommen: Meerschweinchen, welche eine schwere Diphtherieintoxikation mit Gewichtsverlust und ausgedehnter Nekrose überstanden haben, erwerben keine Immunität. Tiere hingegen, welche eine einzige Injection von einem Glattgemisch erhalten haben und keine Krankheitszeichen zeigten, können eine active Immunität, die mehrere Jahre andauert, erwerben.

Schon aus diesen Beobachtungen geht hervor, dass die nach Injection von Toxin-Antitoxingemischen entstehende Immunität nicht auf den ungebundenen Giftrest zurückgeführt werden darf. Löwenstein nahm nun an, dass im Organismus eine völlige Zerlegung der Toxin-Antitoxinverbindung stattfinden müsse und stützt diese Anschauung auf seine Beobachtung, dass der Eintritt der Immunität viel später erfolgt, als wenn man Toxin allein oder ein anderes Antigen überhaupt injicieren würde. Der Höhepunkt dieser Immunität wird, wie in der vorliegenden Arbeit einwandsfrei gezeigt werden wird, erst nach 40 Tagen erreicht, während bei Injection von Toxin allein schon nach 16 Tagen der höchste Antitoxingehalt erreicht ist. Es muss also das Antigen erst langsam aus der Toxin-Antitoxinverbindung abgespalten werden, und das langsam frei werdende Toxin als Antigen wirken.

Löwenstein hat nun gemeinsam mit v. Eisler dieselben Fragen am Tetanus studiert, und hier wurde die Antwort auf diese Fragen noch insofern leichter gemacht, als v. Eisler und Löwenstein schon hinreichende Erfahrungen über die zur Immunisierung nötigen Toxinmengen besassen. Kaninchen zeigten eine starke Antitoxinbildung. 0,01 ccm des Serums war bei einzelnen Kaninchen ausreichend, um die doppelt tödliche



Dosis für Mäuse, die 0,000002 g betrug, zu neutralisieren. Auch hier zeigte sich kein Unterschied, ob die Gemische unter- oder überneutralisiert waren. Die glattneutralisierende Menge Serums für 0,04 g Tetanustoxin betrug

für	Mäuse	0,04 ccm Serum
„	Meerschweinchen . . .	0,035 „ „
„	Kaninchen	0,02 „ „

Aber selbst Kaninchen, die Mischungen mit 0,06 und 0,1 ccm Serum erhalten hatten, hatten nach einer einzigen Injection relativ grosse Mengen Antitoxin gebildet. Bei Meerschweinchen war eine zweite Injection notwendig, um einen so hohen Antitoxingehalt zu erreichen.

v. Eisler und Löwenstein haben nun versucht, diese Zerlegung der Toxin-Antitoxinverbindung auch in vitro nachzuahmen. Sie haben 40 Minuten lang gestandene glatt- und überneutralisierte Tetanustoxin-Antitoxinmischungen mit Emulsionen verschiedener Organe 6—20 Stunden lang im Eisschrank oder bei Zimmertemperatur in Contact gelassen, diese Emulsionen centrifugiert, das Sediment 3 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und dann das gewaschene Sediment, die erste und die letzte Decantierungsflüssigkeit, Mäusen injiciert. Es zeigte sich nun, dass von allen Organen die Leber am regelmässigsten schweren tödlichen verlaufenden Tetanus bei den Mäusen hervorruft. Es wird also selbst in vitro, wo die Bedingungen für die Adsorption des Tetanustoxins nicht so günstig liegen wie im lebenden Organismus, die Verbindung Tetanustoxin-Antitoxin wirklich zerlegt. Ueberblicken wir diese Reihe so wichtiger Untersuchungen, so wird uns die praktische und theoretische Bedeutung klar, welche die Kenntnis des Schicksals der Toxin-Antitoxinverbindung im Organismus für die Immunitätsforschung besitzt. Allerdings reichen diese Befunde noch nicht aus, daraus die nach Injection von neutralen Diphtherietoxin-Antitoxingemischen entstehende Immunität zu erklären. Denn ein Analogieschluss wäre hier nicht erlaubt, besonders da wir wissen, dass das Tetanustoxin viel leichter der Adsorption zugänglich ist wie das Diphtherietoxin.

Die vorliegende Arbeit soll nun die Art und die Entstehungsweise der nach der Injection verschiedenartiger Toxin-Antitoxingemische auftretenden Diphtherieimmunität der Aufklärung näher bringen. In erster Linie mussten die optimalen Entstehungsbedingungen für die Immunität nach der Injection mit solchen Gemischen ermittelt werden, und zwar ergaben sich hierbei folgende Fragen:

1. In welchem Verhältnis sollen Toxin und Antitoxin stehen, um bei sonst gleichen Versuchsbedingungen einen möglichst hohen Antitoxingehalt zu erzielen?
2. Steigt die Immunität parallel den Mengen der injicierten Toxin-Antigemischen oder nicht?
3. In welcher Zeit tritt die Immunität auf?
4. Welchen Einfluss nimmt eine wiederholte Impfung auf die Antitoxinbildung?
5. Sind die Toxin-Antitoxingemische haltbar, erzielt man mit frischen und abgelagerten die gleichen Antitoxinwerte?



Bevor wir in eine Discussion der eben aufgestellten Fragen eingehen, möge zunächst einiges über die Technik und die Art unserer Versuche mitgeteilt werden. Wir haben für alle Versuche stets ein und dasselbe Toxin und dasselbe Serum verwendet, von denen wir uns gleich zu Beginn des Versuches einen genügenden Vorrat anlegten, um dann stets unter gleichen Bedingungen zu arbeiten. Dies erschien uns insbesondere wesentlich mit Bezug auf das Toxin, da ja gerade die verschiedenen Toxine bezüglich ihres Gehaltes an Epitoxoiden von einander ausserordentlich differieren können, was für den Vergleichswert einzelner Versuche nicht ohne Belang gewesen wäre. Wir verwendeten ein Diphtherietoxin, dessen einfach tödliche Dosis für ein 250 g schweres Meerschweinchen 0,009 betrug und dessen 100 facher Todwert mit Höchster Standardserum auf Glattwert geprüft 0,57 ccm betrug. Das von uns verwendete Serum wurde nach Ehrlich auf seine Wertigkeit geprüft.

I.	Serumwert	300 fach	=	unterneutralisiert,
II.	„	250 „	=	glatt neutral,
III.	„	200 „	=	schwach überneutralisiert,
IV.	„	100 „	=	$2^1/_2$ fach „
V.	„	10 „	=	25 fach „

Wir legten uns nun, um stets mit denselben Antigenen arbeiten zu können, auch von den verschiedenen Mischungen grössere Quantitäten an und verwendeten zu diesem Zwecke schliesslich 5 Lösungen von folgender Zusammensetzung:

I.	57 ccm Toxin	+ 0,3 ccm Diphtherieserum	=	unterneutralisiert,
II.	57 „ „	+ 0,4 „ „	=	neutralisiert,
III.	57 „ „	+ 0,5 „ „	=	schwach überneutralisiert,
IV.	57 „ „	+ 1,0 „ „	=	$2^1/_2$ fach „
V.	57 „ „	+ 10,0 „ „	=	25 fach „

Das Serum erwies sich also als 250 fach, wogegen bei Auswertung bis 300 fach die Versuchstiere Infiltrate aufwiesen, darüber hinaus aber starben.

Auf diese Weise haben wir uns Gemische der verschiedensten Wertigkeit hergestellt von unterneutralen bis zu hoch überneutralen Gemischen, die wir nun direct zur Beantwortung folgender Fragen verwenden konnten:

1. Welches dieser 5 Gemische erzeugt im Versuchstiere die höchste Immunität?
2. Welche ungefähren Mengen dieser Gemische reichen bei einmaliger Injection aus, um nachweisbare Antitoxinbildung anzuregen?
3. Nach welcher Zeit tritt die Immunität ein und wie lange dauert sie an?

Wir haben zu unseren Versuchen stets Meerschweinchen im Gewicht von 250—280 verwendet und die Prüfung auf Antitoxingehalt zunächst durch passive Serumübertragung auf ein zweites Versuchstier in der Art vorgenommen, dass wir diesen das Serum des zu prüfenden Tieres in bestimmten Mengen stets mit der doppelt tödlichen Toxindose subcutan einverleibten. Am Schlusse jeder Versuchsreihe wurden dann die erstinjicierten Tiere, die natürlich bis dahin an Gewicht (500—600) erheblich



Ta-

Auswertung verschiedener Diphtherie-Antitoxingemische auf ihr Antitoxinbildungsvermögen im Contact je 0,5 ccm subcutan injiciert. Alle Versuchstiere sind 250 bis

Art des Gemisches	Nummer der mit den einzelnen Gemischen injicierten Versuchstiere. Tag der Injection 6. 2.	Prüfung auf Antitoxinbildung durch passive Serumübertragung nach 17—70 Tagen seit der Injection des Gemisches am 6. 2. Uebertragen nach 17 Tagen auf Nummer	32	44	59	70
Unterneutralisiertes Gemisch 0,3 Serum + 57 Toxin (333facher Serumwert)	1423 † 7. 2. 958 † 8. 2. 375 † 9. 2. 1057 † 8. 2. 55 † 9. 2.					
Neutrales Gemisch 0,4 Serum + 57 Toxin (250facher Serumwert)	**1918**	1025 693 1581				
	356		1211 92			
	489			1304 1963		
	1665				1030 740 638	
	1144					835 827 824
Ueberneutralisiertes Gemisch 0,5 Serum + 57 Toxin (200facher Serumwert)	**1622**	1413 602 1906				
	1644		153 1514			
	119			44 1557		
	489				469 118 326	
	341					850 803 845
Ueberneutralisiertes Gemisch 1.0 Serum + 57 Toxin (100facher Serumwert)	**1849**	847 1631				
	1774		983			
	1565			1452 732		
	846				830 1573 1634	
	585					806 825 829
Ueberneutralisiertes Gemisch 1,0 Serum + 57 Toxin (10facher Serumwert)	**1724**	672 122 893				
	1530		1032 134			
	30			993 1204		
	1268				507 1292	
	27					811 841

belle I.

Meerschweinchen. Die zur Injection verwendeten Gemische sind frisch bereitet, nach $^1/_2$ Stunde 280 g schwer. Die einfach tödliche Dosis des Toxins beträgt 0,009.

Menge des passiv übertragenen Serums. Versuchstier Nr.	Toxinmenge	Ergebnis d. passiven Prüfung	Prüfung auf active Immunität: Nr. der Tiere	Prüfung auf active Immunität: Toximmenge	Prüfung auf active Immunität: Tag der Injection	Ergebnis der Prüfung auf active Immunität
0,2	0,018	† 2. Tag	**1918**	20 fach tödliche Dosis	17. 4.	Ueberlebt Infiltrat.
0,5 } **1918**	0,018	† 2. „				
1,0	0,018	† 2. „				
0,2 } **356**	0,018	† 3. „	**356**	do.	17. 4.	Ueberlebt Infiltrat.
0,5	0,018	† 3. „				
0,2 } **489**	0,018	† 5. „	**489**	do.	17. 4.	Ueberlebt Infiltrat.
0,5	0,018	† 9. „				
0,2	0,018	† 4. „	**1665**	do.	17. 4.	† nach 3 Tagen.
0,5 } **1665**	0,018	† 9. „				
0,5	0,018	† 5. „				
0,2	0,018	† 3. „	**1144**	do.	17. 4.	† „ 1 Tag.
0,5 } **1144**	0,018	† 2. „				
0,5	0,018	† 3. „				
0,2	0,018	† 2. Tag	**1622**	20 fach tödliche Dosis	17. 4.	† nach 2 Tagen.
0,5 } **1622**	0,018	† 2. „				
1,0	0,018	† 2. „				
0,2 } **1644**	0,018	† 2. „	**1644**	do.	17. 4.	† „ 2 „
0,5	0,018	† 3. „				
0,2 } **119**	0,018	† 6. „	**119**	do.	17. 4.	† „ 3 „
0,5	0,018	† 2. „				
0,2	0,018	† 2. „	**489**	do.	17. 4.	† „ 2 „
0,5 } **489**	0,018	† 2. „				
0,5	0,018	† 2. „				
0,2	0,018	† 5. „	**341**	do.	17. 4.	† „ 1 Tag.
0,5 } **341**	0,018	† 2. „				
0,5	0,018	† 3. „				
0,5 } **1849**	0,018	† 2. Tag	**1849**	—	17. 4.	Bei Blutentnahme gestorben.
1,0	0,018	† 2. „				
0,5 **1774**	0,018	† 2. „	**1774**	} 20 fach tödliche Dosis	17. 4.	† nach 1 Tag.
0,2 } **1565**	0,018	† 2. „	**1565**		17. 4.	† „ 2 Tagen.
0,5	0,018	† 2. „				
0,2	0,018	† 2. „	**846**	do.	17. 4.	† „ 1 Tag.
0,5 } **846**	0,018	† 4. „				
0,5	0,018	† 2. „				
0,2	0,018	† 3. „	**585**	do.	17. 4.	† „ 2 Tagen.
0,5 } **585**	0,018	† 2. „				
0,5	0,018	† 3. „				
0,2	0,018	† 2. Tag	**1724**	—	17. 4.	Bei Blutentnahme gestorben.
0,5 } **1724**	0,018	† 2. „				
1,0	0,018	† 2. „				
0,2 } **1530**	0,018	† 2. „	**1530**	20 fach tödliche Dosis	17. 4.	† nach 2 Tagen.
0,5	0,018	† 2. „				
0,2 } **30**	0,018	† 5. „	**30**	do.	17. 4.	Spättod nach 5 Tagen.
0,5	0,018	überlebt, Paralyse				
0,2 } **1268**	0,018	† 2. Tag	**1268**	—	17. 4.	Bei Blutentnahme gestorben.
0,5	0,018	† 2. „				
0,2 } **27**	0,018	† 3. „	**27**	20 fach tödliche Dosis	17. 4.	† nach 1 Tag.
0,5	0,018	† 3. „				



zugenommen hatten, auch auf active Immunität geprüft. Wir haben diesen doppelten Modus gewählt einerseits, um den ohnehin grossen Tierverbrauch nach Tunlichkeit einzuschränken, andererseits weil diese beiden von einander doch differenten Prüfungsarten uns zugleich einen besseren Einblick in die Art der nach Injection von Toxin-Antitoxingemischen entstehenden Immunität erhoffen liess. Dabei hat sich, wie wir gleich vorwegnehmen wollen, gezeigt, dass sich die Ergebnisse der Serumprüfung auf den Gehalt an Blutantitoxin mit jenen, wie wir sie schliesslich bei Prüfung auf active Immunität oder Resistenz erhielten, stets deckten.

Die von uns durchgeführten Versuche lassen sich in einzelne Gruppen entsprechend unserer Fragestellung zusammenfassen und wir wenden uns zunächst an jene, die in Tabelle I wiedergegeben sind. Die Versuche dieser Tabelle sollen direct die drei oben gestellten Fragen beantworten und ihre Betrachtung ergibt zunächst Folgendes:

I. Zunächst fällt es auf, dass im Gegensatze zu den mit dem unterneutralisierten Gemisch von 0,57 ccm Toxin + 0,003 Serum injicierten Tieren, welche diese Injection mit Infiltratbildung beantwortet hatten, jene Tiere, welche dieselbe Menge aus dem analogen Gemisch, aber in 100 fach stärkerem Verhältnis hergestellt erhalten hatten, alle gestorben sind. Die Ursache hierfür kann eine verschiedene sein. Einmal kann die nicht neutralisierte Giftmenge im 100 fachen Multiplum des Gemisches viel grösser sein, da ja der nicht neutralisierte Giftrest auch 100 mal grösser wird, in welchem Falle dann auch Bruchteile einer derartigen Mischung eine entsprechend grössere, nicht neutralisisrte Giftmenge enthalten werden als jene Partialmischungen, bei denen der Versuchsfehler 100 mal kleiner war; es könnte aber auch sein, dass bei der Mischung grösserer Mengen von Toxin-Antitoxin andere Absättigungsverhältnisse der einzelnen Partialtoxine und Antitoxine statthaben als im Gemische kleinster Mengen. Da sich aber bei den anderen Gemischen, insbesondere bei jenen auf Glattwert derartige Verschiebungen der Befunde nicht ergeben haben, so dürfte kein Zweifel bestehen, dass wohl die erste der beiden herangezogenen Erklärungsmöglichkeiten die richtige ist.

II. Eine Antitoxinbildung finden wir bei 3 von 5 Tieren des glatt- oder nur wenig überneutralisierten und bei einem Tier Nr. 30 von 4 Tieren, die mit hochüberneutralisiertem Gemisch vorbehandelt waren, und zwar sowohl bei passiver wie bei activer Immunitätsprüfung. Bei den Lösungen 3 und 4 hatte kein Tier Antitoxin gebildet.

III. Nach 17 und 32 Tagen war durch die passive Serumübertragung noch in keinem Falle eine Antitoxinbildung nachweisbar, dagegen wurde das Antitoxin in allen Fällen, in denen es eben zur Antitoxinbildung kam, in der Zeit vom 44.—59. Tage nachweisbar. Am 70. Tage war der Antitoxingehalt bereits ein geringerer geworden.

IV. Die Prüfungsergebnisse auf active Immunität decken sich vollkommen mit den Ergebnissen der Serumprüfung.

Auf Grund dieser Versuchsreihe neigt man der Ansicht zu, dass die besten Resultate mit einem glatt oder nur wenig überneutralisierten



Tabelle II.

Verfertigungsversuche mit einem Diphtherie-Antitoxingemisch, das 50 Tage im Eisschrank gestanden hatte. Alle Tiere erhalten je 0,5 ccm subcutan von den verschiedenen Gemischen.

Art des Gemisches	Nummer der mit den Gemischen injicierten Versuchstiere	Prüfung auf Antitoxingehalt durch passive Serumübertragung. Uebertragen nach 56 Tagen				Ergebnis der passiven Serumprüfung	Prüfung auf active Immunität am 62. Tage seit der Injection		Ergebnis der Prüfung auf active Immunität
		von Nr.	auf Nr.	Serummenge	Toxinmenge		Nr. des Versuchstieres	Toxinmenge	
Unterneutralisiertes Gemisch 0,3 Serum + 57 Toxin	278 †								
	769 † nach 2 Tagen								
	1555 † „ 3 „								
Neutrales Gemisch 0,4 Serum + 57 Toxin	1593	.	.	.	.	.	1593	5 fach tödl. Dosis	† nach 2 Tagen.
	1453	1453	1763	0,5	0,018	† nach 4 Tagen	1453	do.	† „ 4 „
	1705	.	.	.	.	.	1705	do.	Ueberlebt.
	552	.	.	.	.	.	552	do.	„
Ueberneutralisiertes Gemisch 0,5 Serum + 57 Toxin	1103	.	.	.	.	.	1103	5 fach tödl. Dosis	† nach 3 Tagen.
	1741	.	.	.	.	.	1741	.	Spättod nach 11 Tagen.
	1532	1532	1766	0,5	0,018	† nach 3 Tagen			
			1741	0,5	0,018	† „ 3 „			
	411								
Ueberneutralisiertes Gemisch 1,0 Serum + 57 Toxin	1366	.	.	.	.	.	1366	5 fach tödl. Dosis	Ueberlebt.
	1310	1310	1720	0,5	0,018	† nach 3 Tagen	1310	do.	Spättod nach 6 Tagen.
	1798	.	.	.	.	.	1798	do.	† nach 3 Tagen.
	1438								
Ueberneutralisiertes Gemisch 10 Serum + 57 Toxin	774	.	.	.	.	.	774	5 fach tödl. Dosis	† am 2. Tag.
	1762	.	.	.	.	.	1762	do.	† „ 2. „
	970	.	.	.	.		970	do.	† „ 2. „
	520	520	1755	0,5	0,018	† nach 2 Tagen	520	do.	† „ 2. „
			1701	0,5	0,018	† „ 3 „			

Gemisch erzielt werden. Dass dieses Resultat, das mit frischen Gemischen erzielt wurde, aber keine allgemeine Geltung hat, erweist uns sofort eine Betrachtung der in Tabelle II wiedergegebenen Versuche, die zunächst Aufschluss darüber bringen sollten, ob derartige Diphtherietoxin-Antitoxingemische längere Zeit haltbar sind, d. h. in ihrer immunisatorischen Wirkung keine Veränderung bei längerem Lagern erleiden. Zu diesen Versuchen wurden die Toxin-Antitoxinmischungen, welche für die Versuche der Tabelle I dienten, nach einem 50 tägigen Contact im Eiskasten in derselben Weise wie früher verwendet.

Im Gegensatz zu den Versuchen der Tabelle I zeigt sich bei diesen Versuchen bei der Prüfung auf active Immunität, dass nicht nur die glatt neutralisierten, sondern sogar die überneutralisierten Mischungen in der Menge von 0,5 ccm hinreichend waren, um eine Immunität gegen die 5 fach tödliche Dosis zu erzeugen. Selbst bei der Mischung von 1 ccm Antitoxin + 57 ccm Toxin = einer $2^1/_2$ fachen Ueberneutralisierung überlebt ein Tier (Nr. 1366), und ein Tier (Nr. 1310) stirbt erst den Spättod. Dieses differente Ergebnis in der ersten und zweiten Versuchsreihe mit frischen und abgelagerten Gemischen ist jedenfalls auffallend. Allerdings wurde in beiden Versuchsreihen mit sehr verschiedenen Toxinmengen die Schlussprüfung auf active Immunität vorgenommen, insofern wir die Tiere der ersten Versuchsreihe (Tabelle I) mit der 20 fach tödlichen Giftdosis, jene der Tabelle II nur mit der 5 fachen injicierten, weshalb es immerhin möglich wäre, dass bei Reinjection mit der 20 fach tödlichen Dosis eine noch für die 5 fach tödliche Dosis ausreichende Immunität verdeckt worden wäre. Gegen diese Annahme scheint uns allerdings der Umstand zu sprechen, dass bei passiver Serumprüfung der entsprechenden Versuchstiere von Tabelle I innerhalb der für die Antitoxinbildung optimalen Zeit sich kein Antitoxin nachweisen liess, wie dies doch in derselben Zeit bei allen anderen Tieren, die sich später bei activer Prüfung gegen die Toxininjection als immun erwiesen hatten, der Fall war.

Wir können deshalb für den Grund dieser auffallenden Erscheinung gewiss die Annahme nicht von der Hand weisen, dass in älteren Diphtherietoxin-Antitoxingemischen andere Absättigungsverhältnisse vorliegen als in der frischen Mischung, dass nämlich Umlagerungen in dem Bindungsverhältnisse statthaben und zwar entweder schon während des Lagerns im Reagensglase oder im Tierkörper selbst, die bestimmend sind für die verschiedenen Immunitätsgrade.

Diese Versuchsreihe wurde, wie erwähnt, in erster Linie zu dem Zwecke ausgeführt, um die Haltbarkeit dieser Vaccine für praktische Zwecke zu prüfen, denn es war ja sehr leicht möglich, dass das lange Stehen die Wirksamkeit der Vaccine durch Abnahme oder Zugrundegehen des Toxins schädigt, andererseits war es möglich, dass durch das lange Stehen eine Dissociation der Toxin-Antitoxinverbindung oder auch ein Zugrundegehen des Antitoxins bei erhaltener Toxinwirkung eintreten könnte. Indessen hat sich gezeigt, dass durch den langen Contact die Vaccinewirkung in dem Sinne eine Verschiebung erfährt, dass selbst überneutralisierte Mischungen, die frisch bereitet keine



Immunität erzeugt hatten, nach dem Lagern, selbst in geringen Mengen injiciert, noch Immunität hervorrufen. Es hat den Anschein, wie wenn die besseren Immunisierungsresultate mit den übercompensierten Mischungen darauf zurückzuführen wären, dass durch das Lagern mehr Antitoxin gebunden, also in geringerer Menge freies Antitoxin in der Mischung vorhanden war, ohne dass hierdurch die Giftigkeit der Mischung erhöht wurde. Denn eine Abnahme der Wertigkeit des in der Mischung vorhandenen antitoxischen Serums in dieser selbst, erscheint uns um so unwahrscheinlicher, als sich in derselben Zeit der Titre dieses Serums, neuerlich bestimmt, unverändert erwiesen hat, was sich auch mit unserer reichen Erfahrung bei der Ueberprüfung der vom Institut ausgegebenen Diphtheriesera, analog auch den Befunden von Marx, Otto, Böhnke, Hida und Mori, vollkommen deckt. Es ist auch in den unterneutralisierten Gemischen das freie Toxin in seiner Wertigkeit völlig unverändert erhalten geblieben, was ebenfalls nach den praktischen Erfahrungen über die Haltbarkeit des Diphtherietoxins zu erwarten war, und im Einklang stand mit den Ergebnissen der Auswertung des ursprünglichen Toxins, das ohne Serumzusatz aufbewahrt wurde.

Jedenfalls geht aus den Versuchen mit der Mischung I hervor, dass die Giftigkeit dieser Lösung als unterneutrales Gemisch sich durch 50 Tage vollkommen erhalten hat und der immunisatorische Wert glatt- und übercompensierter Mischungen nicht abnimmt, sondern steigt, ohne im directen Anschlusse an die Immunisierung stärkere Localerscheinungen im Versuchstiere hervorzurufen.

Wir haben auch mit diesen am 6. 2. hergestellten Mischungen am 18. 7. denselben Versuch wiederholt (siehe Tabelle II). Bei diesem Versuch zeigte es sich auch, dass selbst nach 170 Tagen die Giftigkeit der Lösung I unvermindert sich erhalten hatte.

Aus dem differenten Verhalten von sonst gleichwertigen Toxin-Antitoxinmischungen, je nachdem ob das Toxin und Antitoxin in kurzem oder langem Contacte gestanden sind, scheint hervorzugehen, dass also andere Bindungsverhältnisse stattfinden nach längerem Contacte beider Componenten als wenn diese nur kurze Zeit aufeinander einwirken können. Wir glauben dies im Gegensatz zur bisherigen Auffassung, auf Grund der verschiedenen Immunisierungsergebnisse frischer und alter Gemische schliessen zu dürfen, wenn auch die unmittelbar an die Injection sich anschliessenden localen Erscheinungen keine anderen als die der den entsprechenden frischen Gemischen sind, was dafür spricht, dass trotz dieser Tatsache auch im alten Gemisch nicht mehr freies Toxin vorhanden ist als im abgelagerten. Möglicherweise werden bei längerem Contacte mehr Antitoxineinheiten, die vielleicht wenig avid sind, an das Toxin gebunden, wodurch dann je nach der Art des Gemisches einmal weniger freies Antitoxin im alten Gemisch vorhanden wäre als im frischen, oder aber auch Toxoide frei werden könnten, was beides natürlich von Einfluss auf die Entstehung der Antitoxine und der activen Immunität sein muss. Es ist uns aber nicht gelungen, wie wir gehofft haben, durch die Meiostagminreaction, in einer Aenderung der Tropfenzahl alter Gemische gegenüber frischen, auch im Versuche diese theoretische Annahme zu stützen.

Quantitätsversuche.

Nachdem wir auf diese Weise ermittelt hatten, dass auch Gemische, die kein freies Toxin enthalten, immunisierend wirken, war es von grösster Wichtigkeit sicherzustellen, ob die zu erzielende Immunität ausser von der Art des Gemisches auch wesentlich von der Menge des injicierten Antigens abhänge. Zu diesem Zwecke wurden Meerschweinchen mit den am 6. 2. hergestellten Mischungen am 10. 2. in fallenden Mengen und zwar mit je 2 ccm, 1 ccm und 0,2 ccm injiciert und nach 39 Tagen das Blutserum der Tiere auf seinen Antitoxingehalt geprüft. Es zeigte sich nun, dass die Immunität ganz genau proportional der Menge des einverleibten Toxin-Antitoxingemisches, und zwar bis zur Ueberneutralisationsgrenze von 0,5 ccm zu 57 ccm Toxin gestiegen war. In Uebereinstimmng mit diesen Resultaten ergab auch die Prüfung auf active Immunität durch Injection der 20 fach tödlichen Giftdosis 73 Tage nach der Immunisierung dasselbe Ergebnis. Die besten Resultate ergaben die Höchst-Dosen der glatt- und wenig überneutralisierten Gemische.

Tabelle III.

Quantitätsversuche. Von den verschiedenen Diphtherietoxin-Antitoxingemischen wurden den Versuchstieren verschieden grosse Mengen zur Prüfung auf die Antitoxinbildung am 10. 2. 1914 injiciert.

Art des Gemisches	Injicierte Menge des Gemisches	Nr. des Versuchstieres	Prüfung auf Antitoxinbild. durch passive Serumübertragung nach 39 Tagen seit der Immunisierung. Jedes Tier erhält 0,5 Serum und doppelt tödliche Toxindose. Das Serum wurde übertragen			Prüfung auf active Immunität durch Injection der 20fach tödlichen Giftdosis am 73. Tage nach der Immunisierung	
			von Nr.	auf Nr.	Ergebnis	Nr. des Versuchstieres	Ergebnis
Ueberneutralisiertes Gemisch 0,3 Serum + 57 Toxin	0,2	623	623	844	† am 5. Tage	623	† am 1. Tag.
	0,1	728	728	826	Ueberlebt, Infiltrat	718	Spättod am 7. Tag
				900	„ „		
Neutrales Gemisch 0,4 Serum + 57 Toxin	2,0	452	452	849	Ueberlebt, kein Infiltrat	452	Spättod nach 36 Tag
				838	„ „ „		
	1,0	1672	1672	859	Spättod nach 36 Tagen	1672	„ „ 23 „
				805	„ „ 15 „		
	0,2	951	951	880	† am 2. Tag	951	† nach 3 Tagen.
				887	† „ 3. „		
Ueberneutralisiertes Gemisch 0,5 Serum + 57 Toxin	2,0	1552	1552	886	Ueberlebt, Infiltrat, Paralyse	1552	Ueberlebt.
				837	Spättod n. 36 Tag., Paralysen		
	1,0	1426	1426	801	„ „ 26 „ „	1426	Spättod nach 18 Tag
				867	„ „ 26 „ „		
	0,2	1214	1214	876	„ „ 10 „	1214	† nach 2 Tagen.
				832	† nach 6 Tagen		
Ueberneutralisiertes Gemisch 1,0 Serum + 57 Toxin	2,0	1884	1884	820	† nach 2 Tagen	1884	† nach 1 Tag.
				843	† „ 2 „		
	1,0	1724	1724	897	† „ 2 „	1724	† nach 2 Tagen.
				833	† „ 2 „		
	0,2	483	483	861	† „ 3 „	483	† nach 1 Tag.
				875	† „ 3 „		
Ueberneutralisiertes Gemisch 1,0 Serum + 57 Toxin	2,0	81	81	860	† nach 2 Tagen	81	† nach 1 Tag.
				819	† „ 3 „		
	1,0	835	835	827	† „ 2 „	835	† „ 1 „
				854	† „ 2 „		
	0,2	1763	1763	899	† „ 2 „	1763	† „ 1 „
				836	† „ 2 „		



Zusammenfassend lautet das Ergebnis dahin, dass man höhere Werte der Immunität beim Meerschweinchen erzielt, wenn man grössere Mengen einer neutralen oder schwach überneutralisierten Mischung, als wenn man mit Injection kleiner Mengen einer unterneutralisierten Mischung injiciert.

Beeinflussung der Immunität durch Reinjection mit Toxin-Antitoxingemischen.

Analog unseren Erfahrungen bei allen Immunisierungen, insbesondere bei so schlechten Antitoxinbildnern wie dem Meerschweinchen, muss man sich von einer Reinjection einen besonderen Erfolg versprechen. Es wurden deshalb die Tiere stets mit 0,5 ccm desselben Gemisches 10 Tage nach der Erstinjection reinjiciert und 13 Tage und 25 Tage nach der Reinjection das Blutserum auf seinen Antitoxingehalt geprüft.

Aus den in umstehender Tabelle IV enthaltenen Versuchen geht hervor:

1. Durch die nach 10 Tagen vorgenommene Reinjection mit denselben Gemischen werden keine besseren Immunisierungsresultate erzielt, wobei wir allerdings die Möglichkeit offen lassen müssen, dass die Immunisierungsresultate eventuell besser geworden wären, wenn wir mit der Reinjection etwas länger, etwa statt 10, 20 Tage gewartet hätten.
2. Auch hier ist bei allen Versuchstieren bei der 23 Tage nach der ersten und 13 Tage nach der Reinjection vorgenommenen Prüfung der Antitoxingehalt ein bedeutend geringerer als bei der 25 Tage nach der Reinjection und 35 Tage nach der Erstinfection vorgenommenen Prüfung. Dieses Verhalten ist bei allen Tieren, welche Antitoxin gebildet haben, zu constatieren.
3. Die bei diesen Versuchen verwendeten Toxin-Antitoxinmischungen waren ebenfalls 113 Tage in Contact.
4. Auch hier erwies sich die schwach überneutralisierte Mischung 0,5 ccm Serum + 57 ccm Toxin als zur Immunisierung geeignet. Hier sei nachgetragen, dass bei der Prüfung auf active Immunität stets die tödliche Dosis für 100 g Meerschweinchen der Berechnung der Prüfungsdosis zugrunde gelegt wurde.

Versuche an Meerschweinchen, die mit normalem Pferdeserum vorbehandelt waren.

Von dem Gedanken ausgehend, dass die Sprengung der Toxin-Antitoxinverbindung im Meerschweinchenorganismus vielleicht leichter vor sich gehe, wenn das Meerschweinchen vorher gegen Pferdeserum sensibilisiert worden ist, also schon gegen dieses im Sinne des verwendeten antitoxischen Serums Antikörper enthält, haben wir derartig vorbehandelten Meerschweinchen eine schwach überneutralisierte Mischung (0,5 ccm + 57 ccm Toxin) subcutan eingespritzt, in der Erwartung, dass in den vorbehandelten Meerschweinchen das Pferdeserum eventuell abgespalten und dadurch Toxin frei würde. Aber kein einziges der vorbehandelten Meerschweinchen verhielt sich anders als ein normales. Der



Tabelle IV.

Injection und Reinjection mit Diphtherie-Antitoxingemischen zur Prüfung auf Antitoxinbildung im Meerschweinchen.

Art des Gemisches	Nr. des Versuchstieres	I. Injection. Datum u. Menge des Gemisches	Reinjection. Datum und Menge des injicierten Gemisches.	Prüfung durch passive Serumübertragung auf Antitoxinbildung: Serum übertragen von Nr.	auf Nr. 13 Tage n. d. Reinject.	auf Nr. 25 Tage n. d. Reinject.	Menge des Serums	Menge des Toxins	Ergebnis der passiven Serumprüfung	Prüfung auf active Immunität am 36. Tage nach d. I. Inj., 25. Tage nach der Reinjection: Nr. des Versuchstieres	Menge des Toxins	Ergebnis der Prüfung auf active Immunität
Unterneutralisiert. Gemisch 0,3 Ser. + 57 Tox.	970 † 3 T.	2. 6. 0,5	—									
	1593 † 3 T.	2. 6. 0,3	—									
	1720	2. 6. 0,1	12. 6. 0,5	1720	693	.	0,5	0,018	† nach 2 Tagen	1720 (430 g)	5fach tödliche Dosis 0,08	Ueberlebt.
					.	1848	0,5	0,018	† „ 4 „			
Neutrales Gemisch 0,4 Ser. + 57 Tox.	1769	2. 6. 0,5	12. 6. 0,5	1769	1665	.	0,5	0,018	† nach 5 Tagen	1769 (450 g)	0,09	Ueberlebt.
					.	1885	0,5	0,018	Ueberlebt			
	452	2. 6. 0,5	12. 6. 0,5	452	1594	.	0,5	0,018	† nach 2 Tagen	452 (400 g)	0,07	„
					.	1802	0,5	0,018	Spättod n. 10 Tag.			
	804	2. 6. 0,5	†									
Ueberneutralisiert. Gemisch 0,5 Ser. + 57 Tox.	1763	2. 6. 0,5	12. 6. 0,5	1763	832	.	0,5	0,018	Ueberlebt	1763 (500 g)	0,09	Ueberlebt.
					.	1841	0,5	0,018	„			
	620	2. 6. 0,5	12. 6. 0,5	620	835	.	0,5	0,018	† nach 3 Tagen	620 (350 g)	0,07	† nach 3 Tag.
					.	1889	0,5	0,018	† „ 2 „			
	1103	2. 6. 0,5	12. 6. 0,5	1103	878	.	0,5	0,018	† „ 3 „	1103 (500 g)	0,09	† „ 4 „
					.	1879	0,5	0,018	† „ 2 „			
Ueberneutralisiert. Gemisch 1,0 Ser. + 57 Tox.	1553	2. 6. 0,5	12. 6. 0,5	1553	820	.	0,5	0,018	† nach 2 Tagen	1553 (450 g)	0,09	Ueberlebt.
					.	1884	0,5	0,018	† „ 5 „			
	818	2. 6. 0,5	12. 6. 0,5	818	824	.	0,5	0,018	† „ 2 „	818 (480 g)	0,09	† nach 3 Tag.
					.	1814	0,5	0,018	† „ 3 „			
	812	2. 6. 0,5	12. 6. 0,5	812	1681	.	0,5	0,018	† „ 2 „	812 (400 g)	0,09	† am 2. Tag.
					.	1847	0,5	0,018	† „ 2 „			
Ueberneutralisiert. Gemisch 10,0 Ser. + 57 Tox.	1785	2. 6. 0,5	12. 6. 0,5	1785	838	.	0,5	0,018	† nach 2 Tagen	1785 (450 g)	0,09	† am 1. Tag.
					.	1852	0,5	0,018	† „ 2 „			
	837	2. 6. 0,5	12. 6. 0,5	837	908	.	0,5	0,018	† „ 2 „	837 (450 g)	0,09	† „ 2. „
					.	1840	0,5	0,018	† „ 2 „			
	1762	2. 6. 0,5	12. 6. 0,5	1762	718	.	0,5	0,018	† „ 2 „	1762 (500 g)	0,09	† „ 2. „
					.	1815	0,5	0,018	† „ 2 „			

durch die Vorbehandlung mit normalem Pferdeserum im Meerschweinchen entstehende Antikörper, vermag also nicht aus der Toxin-Antitoxinverbindung das Toxin frei zu machen.

v. Behring hat auf Grund seiner Erfahrungen am Menschen die Vermutung ausgesprochen, dass sich tuberculös inficierte Menschen empfindlicher gegenüber den Toxin-Antitoxingemischen verhalten als gesunde. Da bei der Verbreitung der Tuberculose einerseits, der praktischen Bedeutung dieser Impfmethode mit Toxin-Antitoxingemischen andererseits, diese Frage auch experimentell geklärt werden musste, haben wir am Meerschweinchen dementsprechend Versuche gemacht.

Am 30. 5. wurden 12 Tiere subcutan mit 0,00002 g einer Tuberkel-Glycerinkartoffelcultur (dritte Generation aus Hodentuberculose gezüchtet), inficiert. Am 23. 6. wurden die alten Toxin-Antitoxinlösungen von 0,4 ccm Serum + 57 ccm Toxin aufwärts injiciert, ohne dass sich die hochgradig tuberculösen Tiere in ihrer Empfindlichkeit von den normalen Tieren unterschieden hätten.

Versuche an Ziegen.

Da v. Behring darauf hingewiesen hatte, dass die Empfindlichkeit gegenüber den gleichen Mischungen bei verschiedenen Tieren ausserordentlich verschieden ist, so haben wir unsere Versuche noch an Ziegen und Kaninchen durchgeführt. Bei Ziegen prüften wir die Lösungen

0,3 ccm Serum + 57 ccm Toxin = unterneutralisiert,
0,4 „ „ + 57 „ „ = neutralisiert,
0,5 „ „ + 57 „ „ = schwach überneutralisiert.

Es zeigte sich, dass nur eine einzige Ziege (Nr. 325), welche mit dem unterneutralisierten Gemisch behandelt worden war, Antitoxin gebildet hatte. Die Sera dieser Ziegen wurden nach 13, 23, 42 und 70 Tagen untersucht, stets mit dem gleichen Ergebnis. Dazu muss noch bemerkt werden, dass die Ziege, welche mit dem unterneutralisierten Gemisch behandelt worden war, längere Zeit nach der Injection schwer erkrankte, eine leichte Parese der Hinterbeine zeigte und sich erst langsam erholte (s. Tabelle V).

Versuche an Kaninchen.

Schon Dreyer und Madsen haben Kaninchen mit Toxin-Antitoxingemischen zu immunisieren versucht, aber durchwegs schlechte Resultate erhalten. Es überlebte ein einziges Tier die Immunisierung mit solchen Diphtherietoxinen, das ebenfalls schwer erkrankt war und kein Antitoxin aufwies, obwohl es nachträglich eine Giftresistenz zeigte.

An unseren Versuchen haben wir genau dieselben Versuchsbedingungen wie beim Meerschweinchen eingehalten und auch wir können bestätigen, dass die Kaninchen nur wenig Diphtherieantitoxin zu bilden vermögen. Insbesondere fällt es in der Tabelle VI auf, dass sämtliche Tiere, auch jene, die mit den hochüberneutralisierten Gemischen injiciert waren, alle bis auf 2 gestorben sind, wenn die Injection mit frischen Toxin-Antitoxingemischen vorgenommen wurde. Bei einem einzigen Tiere dieser Versuchs-



Tabelle V.

Prüfung auf Antitoxinbildung bei Ziegen nach Injection mit verschiedenen Diphtherietoxin-Antitoxingemischen

Art des Gemisches	Menge des injicierten Gemisches	Nr. der Ziege	Prüfung des Ziegenserums vor der Injection: Menge d. Serums	Menge des Toxins	Nr. des Meerschw.	Resultat	Prüfung des Ziegenserums auf Antitoxingehalt durch passive Serumübertragung auf Meerschweinchen nach 13 Tagen	23 Tagen	42 Tagen	70 Tagen	Menge des Serums	Menge des Toxins	Ergebnis der passiven Serumprüfung
Unterneutralis. Gemisch 0,3 Ser. + 57 Tox.	5 ccm subcutan	325 [1]	0,5	0,018	529	† in 3 Tagen	1794	.	.	.	0,5	0,018	Ueberlebt.
								1751	.	.	0,5	0,018	„
								1792	.	.	0,5	0,018	„
									841	.	0,5	0,018	„
										482	0,5	0,018	„
										408	0,5	0,018	„
Neutrales Gemisch 0,4 Ser. + 57 Tox.	5 ccm subcutan	372	0,5	0,018	1588	† in 3 Tagen	1775	.	.	.	0,5	0,018	† nach 3 Tagen
								1765	.	.	0,5	0,018	† „ 4 „
								1787	.	.	0,5	0,018	† „ 3 „
									341	.	0,5	0,018	† „ 2 „
										497	0,5	0,018	† „ 6 „
										416	0,5	0,018	† „ 7 „
Ueberneutralis. Gemisch 0,5 Ser. + 57 Tox.	5 ccm subcutan	277	0,5	0,018	1520	† in 3 Tagen	1762	.	.	.	.	.	† nach 3 Tagen
								1749	.	.	.	.	† „ 3 „
								1727	.	.	.	.	† „ 3 „
									435	.	.	.	† „ 3 „
										467	.	.	† „ 3 „
										406	.	.	† „ 2 „

1) Ist lange krank mit einer Parese der Hinterbeine, erholt sich langsam.

reihe, das mit hoch überneutralisiertem Gemisch (10 ccm Serum + 57 ccm Toxin) vorbehandelt worden war, wurde eine Spur Antitoxin im Blut nachgewiesen (s. Tabelle VI).

Da wir beim Meerschweinchen die Wahrnehmung gemacht hatten, dass wir bessere Resultate mit längere Zeit lagernden Toxin-Antitoxingemischen erzielt haben, machten wir denselben Versuch beim Kaninchen. Es wurde dieselbe Vaccine, die bereits 60 Tage lang im Eiskasten gestanden hatte, verwendet und die gleichen Versuchsbedingungen wie im ersten Versuche eingehalten (s. Tabelle VII).

Es ergaben sich nun eine Reihe überraschender Tatsachen. In erster Linie hatte ein und dieselbe Mischung (0,3 ccm Serum + 57 ccm Toxin), welche trotzdem für Meerschweinchen ihre Giftigkeit in vollem Umfange bewahrt hatte, für Kaninchen jede Giftigkeit eingebüsst. Während 24 Stunden in Contact gewesene Mischungen, selbst bei den stark überneutralisierten Mischungen, noch Kaninchen getötet hatten, erwies sich jetzt selbst diese unterneutralisierte, für Meerschweinchen noch voll giftige Lösung für Kaninchen als ungiftig.

2. Das mit dem unterneutralisierten Gemisch vorbehandelte Kaninchen hatte kein Antitoxin gebildet und besass keine Giftresistenz.

3. Das mit dem glattneutralisierten Gemisch behandelte Kaninchen besass zwar nur Spuren von Antitoxin, aber eine hohe Giftresistenz.



Tabelle VI.

Injection mit verschiedenen 24stündigen Diphtherietoxin-Antitoxingemischen und Prüfung dieser Gemische auf Antitoxinbildung im Kaninchen. Alle Versuchstiere sind 1500 g schwer und erhalten je 0,5 ccm von den verschiedenen Gemischen subcutan. Die Gemische selbst sind 24 Stunden im Eisschrank in Contact gewesen.

rt des Gemisches	Nr. des Versuchstieres	Injiciert am	Gestorben am	Prüfung auf Antitoxinbildung durch passive Serumübertragung auf Meerschweinchen: Nr. des Kaninchens, von dem das Serum stammt	Uebertragen auf Meerschw.-Nr. nach 10 Tagen	nach 20 Tagen	nach 36 Tagen	Menge des übertragenen Serums ccm	Menge des Toxins	Ergebnis der Prüfung auf Antitoxingehalt d. passive Serumübertragung
erneutralis. Gemisch ! Serum + 57 Toxin	54	7. 2.	12. 2.							
	1950	7. 2.	16. 2.							
ıtrales Gemisch Ser. + 57 Tox.	327	7. 2.	13. 2.							
					474	.	.	1	0,018	† nach 3 Tagen.
	1005	7. 2.	27. 2.	1005	279	.	.	0,5	0,018	† „ 2 „
					791	.	.	0,2	0,018	† „ 6 „
berneutralisiert. Gemisch Ser. + 57 Tox.	42	7. 2.	2. 3.	42	.	234	.	0,6	0,018	† nach 5 Tagen.
					.	736	.	0,2	0,018	† „ 5 „
					506	.	.	1	0,018	† „ 3 „
	1602	7. 2.	23. 2.	1602	646	.	.	0,5	0,018	† „ 3 „
					1712	.	.	0,2	0,018	† „ 2 „
berneutralisiert. Gemisch Ser. + 57 Tox.					322	.	.	1	0,018	† nach 3 Tagen.
	1967	7. 2.	2. 3.	1967	83	969	.	0,5	0,018	† „ 2 „
					249	1109	.	0,2	0,018	† „ 2 „
					.	.	425	1	0,018	† „ 3 „
	65	7. 2.		65	.	889	1245	0,5	0,018	† „ 2 „
					.	388	1484	0,2	0,018	† „ 3 „
berneutralisiert. Gemisch Ser. + 57 Tox.	704	7. 2.	12. 3.	704	136	.	.	0,6	0,018	Ueberlebt.
					1528	.	.	0,2	0 018	† nach 2 Tagen.
					1188	.	1013	1	0,018	† „ 2 „
	1764	7. 2.		1764	949	1049	1458	0,5	0,018	† „ 2 „
					1480	1971	350	0,2	0,018	† „ 2 „

4. Bei den mit stark überneutralisierten Gemischen behandelten Kaninchen ist es weder zur Ausbildung von Antitoxin noch von Giftresistenz gekommen.

Alle diese Tatsachen sind sehr auffallend und die nächste Erklärung für ihr Zustandekommen müssen wir wiederum in der noch völlig unbekannten Umlagerung der Bindungsverhältnisse zwischen Toxin und Antitoxin in alten Gemischen im Gegensatz zu frisch bereiteten suchen, und wir behalten es uns jedenfalls vor, in ausgedehnteren Versuchen dieser Frage näherzutreten.

Versuche, das Toxin aus der Toxin-Antitoxinverbindung wiederzugewinnen.

Calmette hatte schon 1895 aus einer unschädlichen Mischung von Kobragift und dem zugehörigen Antitoxin durch 10 Minuten langes Erwärmen auf 68° das Kobragift in giftiger Form wieder erhalten. Bei 68° wird nämlich das Antitoxin, aber noch nicht das Kobragift zerstört. Wassermann arbeitete mit Pyocyaneusgift und dem zugehörigen Anti-





Tabelle VII.

Prüfung auf Antitoxinbildung im Kaninchen nach Injection von Diphtherietoxin-Antitoxinmischungen, die 60 Tage bei Eisschranktemperatur in Contact waren.

Art des Gemisches	Nummer des Versuchstieres	Injiciert am	Gestorben am	Prüfung auf Antitoxinbildung d. passive Serumübertragung auf Meerschweinchen. Nr. des Versuchstieres, von dem das Serum stammt	Uebertragen u. 46 Tagen nach d. Injection auf Meerschw.-Nr.	Menge des übertragenen Serums	Menge des Toxins	Ergebnis der Prüfung durch passive Serumübertragung	60 Tage nach der Injection Prüfung auf active Immunität. Nr. des Versuchstieres	Injicierte Toxinmenge	Ergeb[…] der Prü[…] auf ac[…] Immunit[…]
Unterneutralis. Gemisch 0,3 Ser. + 57 Tox.	**497**	2. 4.	.	**497**	1724	0,5	0,018	† nach 2 Tagen	**497**	$2^1/_2$ fach tödl. Dos. 0,020 pro kg intravenös	† nach 2
					1798	0,5	0,018	† „ 3 „			
	1640	2. 4.	10. 4.								
Neutrales Gemisch 0,4 Ser. + 57 Tox.	**301**	2. 4.	.	**301**	1714	0,5	0,018	† nach 3 Tagen	**301**	$2^1/_2$ fach tödl. Dos. 0,020 pro kg intravenös	Ueberlebt
					1716	0,5	0,018	Ueberlebt			
	438	2. 4.	.	**438**	1707	0,5	0,018	† nach 4 Tagen	**438**	do.	„
					1702	0,5	0,018	† „ 4 „			
Ueberneutralis. Gemisch 0,5 Ser. + 57 Tox.	**1787**	2. 4.	.	**1787**	1758	0,5	0,018	† nach 3 Tagen	**1787**	$2^1/_2$ fach tödl. Dos. 0,020 pro kg intravenös	† nach 2
					1777	0,5	0,018	† „ 3 „			
	1579	2. 4.	.	**1579**	1778	0,5	0,018	† „ 3 „	**1579**	do.	† „ 2
					1785	0,5	0,018	† „ 3 „			
Ueberneutrales Gemisch 1,0 Ser. + 57 Tox.	**1046**	2. 4.	.	**1046**	1769	0,5	0,018	† nach 3 Tagen	**1046**	$2^1/_2$ fach tödl. Dos. 0,020 pro kg intravenös	† nach 2
					1781	0,5	0,018	† „ 3 „			
	1168	2. 4.	.	**1168**	1767	0,5	0,018	† „ 3 „	**1168**	do.	† „ 1
					1711	0,5	0,018	† „ 3 „			
Ueberneutrales Gemisch 10 Ser. + 57 Tox.	**145**	2. 4.	.	**145**	1732	0,5	0,018	† nach 3 Tagen	**145**	$2^1/_2$ fach tödl. Dos. 0,020 pro kg intravenös	† „ 1
					1705	0,5	0,018	† „ 3 „			
	1098	2. 4.	13. 5.								

toxin, und fand, dass eine unschädliche Mischung durch Erhitzen auf 100° wieder giftig wird. Auch hier wurde das Antitoxin, aber nicht das Gift durch Erhitzen zerstört. Martin und Cherry haben antitoxisches Schlangenserum mit Schlangengift gemischt und dann versucht durch Filtration unter hohem Druck mittelst einer Gelatinehaut als Filter das Schlangengift im Filtrat wiederzugewinnen. Aber diese Methode hat sich für die Trennung der beiden Komponenten nach längerem Aufeinanderwirken als nicht geeignet erwiesen. Auch v. Calcar ist zu einem ähnlichen Resultate gekommen.

In unseren Versuchen haben wir Collodiumultrafilter benützt. Es zeigte sich, dass bei der Filterstärke $4^1/_2$ mm, bei einem Druck von 6 Atmosphären das Toxin, wenn auch mit einem erheblichen Verlust, durchging. Bei einer Filterstärke von 6 mm ging auch keine Spur von Toxin in das Filtrat. In unserem Versuche wurde eine Mischung von 0,5 ccm Serum + 57 ccm Toxin zur Filtration benützt. Das in 2 Stunden gesammelte Filtrat wurde in folgender Menge injiciert:

2 ccm	Meerschweinchenserum	1594	Strang
1 ccm	„	435	glatt
0,2 ccm	„	806	„



Die Erwartung, dass es also gewissermassen auf mechanischem Wege gelingen würde, das Toxin vom Antitoxin loszureissen, hat sich also nicht bestätigt.

Nun stand uns noch jener Weg offen, den v. Eisler und Löwenstein bei ihren Versuchen zur Trennung des Tetanustoxins vom Antitoxin eingeschlagen hatten, nämlich die Sprengung der Toxin-Antitoxinverbindung durch Organaufschwemmungen in physiologischer Kochsalzlösung. Der Versuch wurde in folgender Weise angestellt: Es wurden vom Kaninchen und Meerschweinchen Herzmuskel, Niere, Leber, Milz und Nebenniere abgewogen, verrieben und so mit Kochsalz verdünnt, dass das Verhältnis 1 : 10 eingehalten wurde. Von dieser Emulsion wurden je 2 ccm zu 2 ccm des Toxin-Antitoxingemisches 0,4 ccm Serum + 57 ccm Toxin, also zur neutralen Mischung hinzugesetzt. Toxin und Antitoxin dieser Mischung hatten 30 Minuten aufeinander eingewirkt. Diese Gemische wurden dann 20 Stunden im Eisschrank gehalten, darauf centrifugiert und sowohl die klare Flüssigkeit als das gewaschene Sediment Meerschweinchen injiciert.

Protokoll vom 13. Juni.

Abgussflüssigkeit aus Kaninchenorganemulsionen mit Toxin-Antitoxingemischen zu gleichen Teilen hergestellt, nach 20 Stunden Contact im Eisschrank; 1 ccm enthält 0,5 ccm des Toxin-Antitoxingemisches.

Meerschw. Nr. 1768 erhält Herzabgussflüssigkeit; hartes Infiltrat, erholt sich
„ „ 1719 „ Nierenabgussflüssigkeit; „ „ „ „
„ „ 1783 „ Leberabgussflüssigkeit; „ „ „ „
„ „ 1731 „ Nebennierenabgussflüssigkeit; „ „ „ „
„ „ 1784 „ Milzabgussflüssigkeit; „ „ „ „

Die zugehörigen Sedimente wurden erst nach dreimaligem Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung injiciert.

Meerschw. Nr. 1717 erhält Herzabgussflüssigkeit; am 15. 6. kleiner Knopf
„ „ 1736 „ Nierenabgussflüssigkeit; „ 15. 6. „ „
„ „ 1797 „ Nebennierenabgussflüssigkeit; „ 15. 6. „ „
„ „ 1799 „ Leberabgussflüssigkeit; „ 15. 6. Strang, am 31. tot
„ „ 1750 „ Milzabgussflüssigkeit; „ 15. 6. hart. Infilt., heilt aus.

Abgussflüssigkeit aus Meerschweinchenorganemulsionen mit Toxin-Antitoxingemischen zu gleichen Teilen hergestellt, nach 20 Stunden Contact im Eisschrank. 1 ccm enthält 0,5 ccm des Toxin-Antitoxingemisches.

Meerschw. Nr. 1704 erhält Herzabgussflüssigkeit; hartes Infiltrat, heilt aus
„ „ 1800 „ Nierenabgussflüssigkeit; „ „ „ „
„ „ 1733 „ Nebennierenabgussflüssigkeit; „ „ „ „
„ „ 1708 „ Leberabgussflüssigkeit; „ „ „ „
„ „ 1723 „ Milzabgussflüssigkeit; kleines „

Die zugehörigen Sedimente wurden erst nach zweimaligem Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung injiciert.

Meerschw. Nr. 1735 erhält Herzabgussflüssigkeit; am 15. 6. Knopf
„ „ 1743 „ Nierenabgussflüssigkeit; „ 15. 6. „
„ „ 1745 „ Nebennierenabgussflüssigkeit; „ 15. 6. „
„ „ 1780 „ Leberabgussflüssigkeit; hartes Infiltrat.
„ „ 1752 „ Milzabgussflüssigkeit; „ „



Aus diesem Versuch, den wir leider nicht wiederholen konnten, scheint doch hervorzugehen, dass Milz und Leber imstande sind, allerdings nur geringe Mengen Diphtherietoxin zu adsorbieren, denn der am 19. 6. mit Diphtherieserum und Emulsionen angestellte Controlversuch ergab in keinem einzigen Falle ein Infiltrat. Am 25. 7. wurden sämtliche Meerschweinchen, die am 13. 6. mit der aus den neutralen Gemischen und Organemulsion hergestellten Mischungen injiciert worden waren, auf aktive Immunität durch Injection der fünffach tödlichen Dosis geprüft. Während jene Tiere, welche mit Emulsionen aus Organbrei und Diphtherieserum ohne Zusatz von Toxin vorinjiciert worden waren, ausnahmslos am dritten Tage gestorben waren, überlebten von den Tieren, die mit den Emulsionen aus den glattneutralisierten Toxin-Antitoxingemischen und Organbrei injiciert worden waren, 7 Meerschweinchen. Dass die Meerschweinchen, welche von der ersten Dekantierungsflüssigkeit 1 ccm, d. i. 0,5 ccm des Toxin-Antitoxingemisches erhalten haben, eine Immunität erworben haben, wirkte nicht überraschend, dagegen war uns auffällig, dass jenes Meerschweinchen, welches mit dem zweimal gewaschenen Sediment der Leber-Toxin-Antitoxinemulsion injiciert worden war, auf die Injection der fünffach letalen Dosis ohne Reactionserscheinung am Leben blieb. Es wäre möglich, dass die Meerschweinchenleber aus dem Toxin-Antitoxingemisch Bestandteile an sich reisst, die zur Erzielung der Immunität ausreichend sind. Die Verfolgung dieser Beobachtung muss leider einer späteren Arbeit vorbehalten bleiben.

Was die Adsorption des Diphtherietoxins im allgemeinen betrifft, so konnten Biltz, Much und Siebert zeigen, dass bei Verwendung von Eisenhydroxyd nur aus einer dreifachen Verdünnung eine Adsorption von Diphtherietoxin an das Eisenhydroxyd stattfindet.

Zuntz hat nur Tierkohle adsorptionsfähig gefunden, Kaolin, Talk und Holzkohle hingegen besitzen nach diesem Autor selbst in grossem Ueberschuss keine Adsorptionsfähigkeit. Aber auch die Tierkohle hat nur eine schwache Wirkung, denn 5—10 g Tierkohle sind notwendig, um 50 ccm einer 10 proc. Diphtherietoxinlösung zu entgiften. Es gelingt auch nicht, durch Tierkohle aus dem Toxin-Antitoxingemisch das Toxin wieder frei zu machen. Die Affinität des Toxins zum Antitoxin ist bedeutend grösser als zur Kohle.

Dass aber auch bei Diphtherie die Verbindung zwischen Toxin und Antitoxin relativ leicht zu sprengen ist, haben ja schon Morgenroth und Willanen gezeigt, die durch Säurezusatz das Toxin aus der Verbindung wieder frei machen konnten.

In der jüngsten Zeit haben Schick und seine Schüler Kassowitz und v. Groer sogar eine Sprengung der Toxin-Antitoxinverbindung im menschlichen Organismus wahrscheinlich gemacht. Schick und Kassowitz haben nämlich gefunden, dass selbst eine für das Meerschweinchen überneutralisierte Toxinlösung bei geschlechtsreifen Frauen bei intracutaner Reaction noch die typische Diphtherienekrose bewirkte. Kassowitz hat sogar in 50 pCt. von Wöchnerinnen und normalen Frauen, welche Diphtherieantitoxin in ihrem Blut besessen haben, dieselbe Diphtheriegiftempfindlichkeit vorgefunden wie bei Frauen, die kein Antitoxin im Blut



besessen haben. Und gerade bei diesen Frauen war auch das überneutralisierte Toxin-Antitoxingemisch noch toxisch.

Schick's Schüler, v. Groer, hat dann die Sprengungsversuche von Diphtherietoxin und Antitoxin wieder aufgenommen und die überraschende Beobachtung gemacht, dass tatsächlich aus einem neutralen Gemisch von Diphtherietoxin und Antitoxin durch Hitze das Toxin unwirksam gemacht werden kann, wobei dem zurückbleibenden, weniger durch Hitze geschädigten Antitoxin die Fähigkeit zukommt, quantitativ dieselbe Menge Toxin, die das erstemal verwendet wurde, wieder zu neutralisieren und zwar gleichgiltig, ob das Gemisch bald nach der Mischung oder nach der sogenannten sekundären Verfestigung erhitzt wurde. Dabei war kein Unterschied zwischen dem im Nabelschnurserum enthaltenen Antitoxin zu constatieren.

Diese Sprengungsversuche gelingen aber nur dann bei secundär verfestigten Gemischen, wenn man mit hohen Verdünnungen hochwertiger Sera arbeitet und so die Schutzwirkung der Colloide des Serums ausschaltet.

Schlussfolgerungen.

1. Beim Meerschweinchen erhält man die besten Immunisierungsresultate mit glatt-, oder nur wenig überneutralisierten Toxin-Antitoxingemischen. Bei Kaninchen mit glatt-, bei Ziegen mit unterneutralisierten Mischungen.

2. Bei Verwendung von Gemischen, die mindestens 1—2 Monate im Eisschrank gelagert sind, tritt eine Aenderung in dem Sinne ein, dass auch zweifach überneutralisierte Mischungen Immunität in denselben Dosen erzeugen wie glatt-, oder unterneutralisierte Mischungen.

3. Die Immunität, die aus der Injection von glatt und schwach überneutralisierten Toxin-Antitoxingemischen resultiert, ist bis zu einem gewissen Grade direct proportional der Menge des einverleibten Toxin-Antitoxingemisches. Bei einer ungefähr dreifachen Ueberneutralisation kann aber auch durch grosse Dosen des Toxin-Antitoxingemisches keine Immunität mehr erzielt werden.

4. Der Eintritt der activen und der übertragbaren Immunität ist beim Meerschweinchen erst zwischen dem 30. und 40. Tage zu erwarten, und scheint ihren Höhepunkt nach 59 Tagen zu erreichen.

5. Durch eine Reinjection der Gemische wird kein besseres Resultat erzielt, wenn, wie in unserem Falle, die Reinjection bereits nach 10 Tagen vorgenommen wird.

6. Im Laufe des längeren Ablagerns der Diphtherie-Toxin-Antitoxingemische tritt eine Aenderung in der Art der Toxinneutralisation ein, die sich bei Meerschweinchen zunächst in der geänderten Immunwirkung der Gemische, aber nicht in einer Abnahme der Giftwirkung zeigt. Abgelagerte unterneutralisierte Gemische bleiben in derselben Dosierung giftig, wogegen abgelagerte überneutralisierte Gemische, die als frische nicht immunisierend gewirkt hatten, nach dem Ablagern Immunität erzeugen können. Auch die nach Injection mit neutralen und überneutralen Gemischen mit frischem Toxin beobachteten Spättode der Kaninchen, treten nach Einverleibung der gleichen, aber abgelagerten Gemische nicht



mehr in Erscheinung, was allerdings in einem interessanten Gegensatze zu den für Meerschweinchen gefundenen Tatsachen steht.

7. Kaninchen bilden viel schlechter Diphtherieantitoxin als Meerschweinchen und Ziegen. Gegenüber frischen Gemischen sind sie viel empfindlicher als Meerschweinchen.

8. Bei tuberkulösen Meerschweinchen erscheint die Empfindlichkeit gegenüber Toxin-Antitoxingemischen nicht geändert.

9. Auf mechanischem Wege, durch Ultrafiltration, gelingt es nicht, das Toxin vom Antitoxin zu trennen, auch nicht aus frisch hergestellten Lösungen.

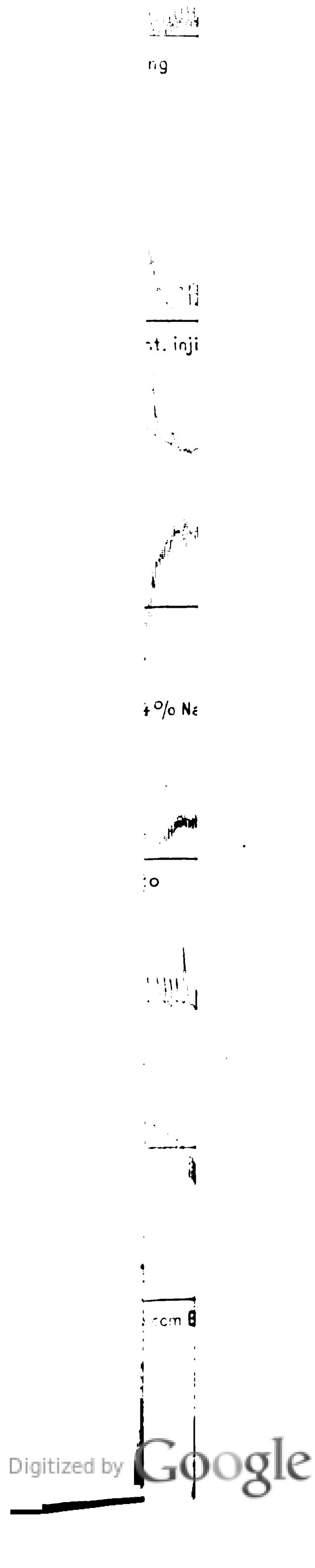
10. Dagegen scheinen, soweit dies unsere Vorversuche zu schliessen erlauben, Leber und Milz imstande zu sein, aus der Toxin-Antitoxinverbindung Spuren von Toxin an sich zu reissen, und in dieser Bindung selbst noch immunisierend zu wirken.

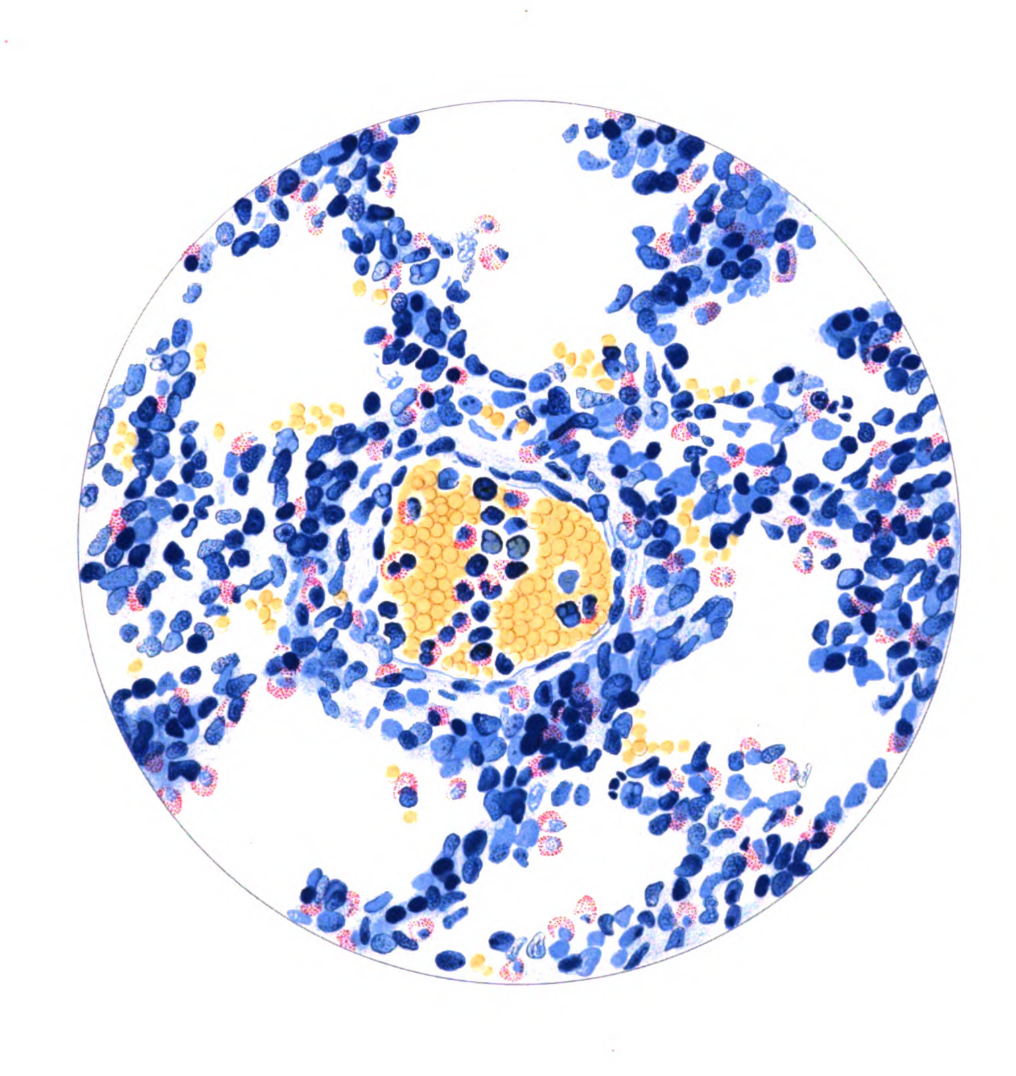
Literatur.

1. Abderhalden, E., Abwehrfermente. 4. Aufl. Berlin 1914.
2. Arloing, Nicolas et Antoine, Compt. rend. Soc. de Biol. 1901. T. 53.
3. Atkinson, Journ. of Med. Research. Vol. 9. p. 173.
4. Babes, Bull. de l'Acad. de méd. T. 34. Paris 1895.
5. v. Behring, Einführung in die Lehre der Infektionskrankheiten. Berlin 1912. Hirschwald.
6. Biltz, Much und Siebert, v. Behrings Beiträge zur experiment. Therapie. 1906.
7. Boehncke, Zeitschr. f. angew. Chemie. 1912. Bd. 25.
8. v. Calcar, Berliner klin. Wochenschr. 1905. Bd. 42.
9. Calmette, Schlangengifte. Handb. d. Technik u. Methodik d. Immunitätsforschung. 1908.
10. Mc Clintock and S. Ferry, Centralbl. f. Bakteriol. 1911. Bd. 59.
11. Dreyer und Madsen, Zeitschr. f. Hygiene. 1901. Bd. 37.
12. Dzierzgowski, Centralbl. f. Bakteriol. 1900. Bd. 34.
13. v. Eisler und Loewenstein, Ebenda. 1914. Bd. 75.
14. Grassberger und Schattenfroh, Ueber die Beziehungen von Toxin und Antitoxin. Wien 1904.
15. v. Groër und Kassowitz, Ueber das Verhalten des Diphtherieschutzkörpers bei Mutter und Neugeborenen. 85. Vers. deutscher Naturf. u. Aerzte. Wien 1913.
16. Kassowitz, K. und B. Schick, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. 1914. Bd. 2.
17. Kretz, Zeitschr. f. Heilkde. 1902.
18. Loewenstein, Diese Zeitschr. 1914. Bd. 15.
19. Martin and Cherry, Proc. of Royal Soc. 1908.
20. Marx, Zeitschr. f. Hygiene. 1902.
21. Morgenroth und Willanen, Virchows Archiv. 1907. Bd. 190.
22. Otto, Archiv f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1906. Nr. 24.
23. Park and Atkinson, Proceed. of the New York Med. Soc. 1903, May.
24. Pawlowsky und Maksutow, Zeitschr. f. Hygiene. 1896.
25. Smith, Journ. of Med. Research. 1907. Vol. 16.
26. v. Wassermann, Zeitschr. f. Hygiene. 1896. Bd. 22.
27. Zunz, Zeitschr. f. Immunitätsforschung. 1913. Bd. 19.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.







G. Helbig gez. E. Laue, Lith. Inst. Berlin

ZEITSCHRIFT

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

THERAPIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

L. BRIEGER (BERLIN), H. E. HERING (CÖLN),
F. KRAUS (BERLIN), R. PALTAUF (WIEN),
J. POHL (BRESLAU).

SIEBZEHNTER BAND.
MIT 14 TAFELN, 20 ABBILDUNGEN UND 25 KURVEN IM TEXT.

BERLIN 1915.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW, UNTER DEN LINDEN 68.



Inhalt.

(Heft 1: Ausgegeben am 2. Januar 1915.)







ZEITSCHRIFT

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

THERAPIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

L. BRIEGER (BERLIN), H. E. HERING (CÖLN),
F. KRAUS (BERLIN), R. PALTAUF (WIEN),
J. POHL (BRESLAU).

SIEBZEHNTER BAND. DRITTES HEFT.
(SCHLUSS DES BANDES.)
MIT 3 TAFELN, 1 ABBILDUNG UND 25 KURVEN IM TEXT.

BERLIN 1915.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.

Ausgegeben am 24. November 1915.

Einsendungen für diese Zeitschrift werden während der Kriegszeit an Herrn Prof. Dr. Th. Brugsch oder an die Verlagsbuchhandlung erbeten.



XXII.

Aus dem Institut für allg. und exp. Pathologie (Prof. M. Loewit) und der med. Klinik (Prof. A. Steyrer) der k. k. Universität in Innsbruck.

Experimentelle Untersuchungen über die Wirkungsweise des Cymarins nebst klinischen Beobachtungen.

Von

Priv.-Doc. Dr. **Felix Gaisböck,**

Assistent der medicinischen Klinik.

(Hierzu Tafeln XII u. XIII.)

In jüngster Zeit sind mehrfache Mitteilungen erschienen, die sich mit der Wirkungsweise des Cymarins, als eines neuen Herzmittels befassen, und über therapeutische Erfolge bei Insufficienz des Herzmuskels und bei cardialem Hydrops berichten (Impens, Schubert, Allard, Bonsmann, Wiesel).

Die Autoren heben besonders folgende Momente hervor, die die curative Wirkung dieses Mittels sehr empfehlenswert erscheinen lassen: Kräftigung und bessere Füllung des Pulses, Abnahme der Cyanose und Dyspnoe, ferner damit im Zusammenhange starke diuretische Wirkung, also ganz analoge Effecte, wie wir sie bei Digitalis beobachten.

Auch in Fällen, bei denen Digitalis keine Wirkung erzielt hatte, konnte durch Cymarin wiederholt ein prompter Erfolg gesehen werden. Daher verlegen die Autoren das Anwendungsgebiet hauptsächlich auf solche Fälle von Insufficienz der Herztätigkeit, in denen Digitaliskörper oder bei starkem cardialem Hydrops oder chronischer Nephritis mit Hydrops Diuretica der Purinreihe wirkungslos bleiben.

Die theoretische, experimentelle Begründung ist durch eine Reihe von Tierversuchen gegeben, die eine der Digitalis ähnliche Wirkung auf das Herz feststellten und auch eine allerdings rasch vorübergehende Diurese ergeben haben (Impens, Schubert, Selenskij).

Versuche an der isolierten Darmschlinge liessen ferner eine intensive Peristaltik unter der Einwirkung des Cymarins beobachten, desgleichen auch am Uterus (Impens).

Die chemische Constitution des Cymarins ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Nach mündlicher, mir gütigst zur Verfügung gestellter Mitteilung von Herrn Prof. Windaus handelt es sich „um ein sehr schön krystallisierbares Glykosid, das sich mit verdünnter Salzsäure vollkommen glatt schon in der Kälte spalten lässt. Dabei bekommt man einen neuen Zucker, die Cymarose, die dieselbe Farbenreaction gibt wie die Digitoxose (Kellersche Digitoxosereaction), sehr schön krystallisiert, und der dieser letztere Zucker sehr nahe steht. Das andere Spaltstück



krystallisiert ebenfalls sehr schön, ist sehr hoch molekular und hat die allergrösste Aehnlichkeit mit dem Spaltstück, das man aus dem Strophanthin und Digitoxin erhält."

In den Berichten über die praktische Verwendung des Mittels sind neben den weitaus überwiegenden günstigen Wirkungen des Cymarins aber auch Mitteilungen enthalten über mehrfach vorgekommene schädliche Nebenwirkungen, Uebelkeiten, Erbrechen (Bonsmann, Allard) und auch über plötzlichen Exitus (Allard) im Anschluss an die intravenöse Injection; von letzteren sind uns auch drei Fälle durch mündliche Mitteilung bekannt geworden, die von anderen Aerzten gesehen wurden.

Solche unglückliche Zufälle sind allerdings auch bei intravenöser Anwendung der Digitaliskörper, z. B. Strophanthin, wiederholt berichtet und haben wohl ihren Hauptgrund nicht in dem Mittel als solchem, sondern in der jeweils vorliegenden schweren Schädigung des Herzmuskels und des ganzen Gefässapparates. Aus diesen Gründen sahen wir bisher von einer intravenösen Application des Mittels ab und suchten zunächst noch auf experimentellem Wege über die Wirkungsweise des Cymarins weitere Aufschlüsse zu erhalten[1]).

Die Tierversuche der früheren Autoren wurden an Fröschen und Katzen (Impens) bzw. an Frosch, Hund und Kaninchen (Schubert) angestellt. Bei unseren Versuchen kamen hauptsächlich Kaninchen und zweimal Meerschweinchen zur Verwendung. Die Anordnung war derart getroffen, dass die Injection des Giftes stets in die Vena jugularis herzwärts erfolgte. Das Cymarin wurde immer mit 1 ccm NaCl-Lösung verdünnt injiciert.

Im Nachfolgenden sollen kurz die Resultate mitgeteilt werden:

Einwirkung auf Blutdruck und Puls bei Kaninchen.

Bei subletalen Dosen: Während bei intravenöser Injection von 0,00001 g bei spontan atmenden Tieren keine Aenderung in Blutdruck und Puls zu sehen war, erzeugte 0,00002 g schon eine vorübergehende Druckerhöhung von 8 mm Hg für die Dauer von etwa 40 Secunden (Versuch 3, Kurve 1), die auch bei einer höheren Dose von 0,0002 g nur auf 14 mm anstieg (Versuch 2). Eine deutliche Veränderung am Puls trat erst von 0,00004 g an zutage (Versuche 1, 3). Der Puls wird hier langsamer und grösser; das gleiche ist auch bei höheren Dosen bis zur letalen Menge von 0,001 g der Fall.

Der Grad der Pulsverlangsamung ist verschieden und scheint nicht so sehr von der Grösse der Dosis abzuhängen, sondern von andern, vielleicht individuellen Besonderheiten. So sehen wir nach 0,00005 g (Versuch I) eine Pulsverlangsamung von 22 auf 20 in 5 Sec. (Kurve 2) und nach 0,00004 g (Versuch 3) ein sehr starkes Absinken der Herzfrequenz (Kurve 3) von 24 auf 11 in 5 Sec., welches Stadium wir durch 2 Minuten verfolgen konnten. Dass es sich hier um Vaguspulse handelt, ist durch die Vagotomie festgestellt (Versuch 3, Kurve 4). Sofort

1) Die Firma vorm. Friedrich Bayer in Leverkusen hat uns in dankenswerter Weise das Präparat zu Versuchszwecken zur Verfügung gestellt.



nach beiderseitiger Vagusdurchschneidung schwindet diese Pulsverlangsamung und es treten die kleinen Pulse wieder auf wie vor der Injection. Nach der Vagusausschaltung erzeugt eine Injection von 0,0002 g Cymarin keinerlei Wirkung auf den Blutdruck oder Puls. Die Wirkung der letalen Dosis von 0,001 g, als erstmalige Injection, gestaltet sich so, dass z. B. (Versuch 8) mit der rasch einsetzenden Blutdrucksteigerung um 25 mm (Kurve 5) die Pulsgrösse sofort zunimmt und seine Frequenz absinkt, von 22 auf 16—18 in 5 Sec. Nach etwa 45 Sec. wird der noch langsame Puls dauernd unregelmässig, wobei der Druck immer noch eine Zeitlang gegen die Norm erhöht bleibt, bis nach 3—4 Minuten der ziemlich rasche Blutdruckabfall erfolgt. Die Kurve verläuft gegen das tödliche Ende hin ganz analog jenen Bildern, die bei Impens verzeichnet sind, und wird daher von einer Reproduction abgesehen.

Eine cumulative Wirkung wurde von Impens am Tier und von Allard am Menschen beobachtet. In unseren Versuchen könnten wir zunächst eine solche in Versuch 1 und 3 annehmen, wo nach vorausgegangenen kleinen Dosen von 0,00001 bzw. 0,00002 g, die nur einen Einfluss auf den Blutdruck, aber sicher keinen solchen auf die Pulszahl erkennen lassen, nach 0,00004 bzw. 0,00005 g der Puls langsamer und grösser wird, in ersterem Falle sogar in sehr hohem Grade, während nach 0,0001—0,0002 g nur eine geringe Abnahme der Frequenz zu constatieren ist. In mehreren anderen Versuchen konnte eine cumulative Wirkung nicht constatiert werden.

Bezüglich des Angriffspunktes der Cymarinwirkung auf den Gefässapparat bin ich nicht in der Lage, eine bestimmte Angabe machen zu können. In einem Versuch (11), in dem es gelang, durch mehrere vorausgehende Injectionen von Chloralhydrat in der Dosis von zusammen 2,7 g die dyspnoische Blutdrucksteigerung sowie Vaguswirkung auf das Herz vollständig auszuschalten (Kurve 6), trat nach Injection einer letalen Dosis von Cymarin eine deutliche Blutdrucksteigerung vor dem rasch erfolgenden definitiven Absinken des Blutdrucks ein (Kurve 7). Ich möchte auf Grund dieses einen Versuches die Frage, ob diese Blutdrucksteigerung auf eine periphere Wirkung des Cymarins zurückzuführen ist, nicht entscheiden. Auch Versuch 3 (Kurve 8) kann nicht ausschlaggebend sein, indem nach beiderseitiger Vagotomie die Wirkung des Cymarins in subletaler Dose auf Blutdruck und Puls (nach zweimaliger Vorinjection von 0,00002 und 0,00004 g Cymarin) vollkommen ausbleibt.

Im Stadium nach der Injection einer letalen Drucksenkung kann auch durch periphere Vasomotorenerregung keine curative Wirkung mehr erzielt werden. Durch Adrenalin kann zwar der Druck noch enorm in die Höhe gebracht werden, aber nur ganz vorübergehend und das tödliche Ende vermögen wir nicht im geringsten mehr aufzuhalten (Versuch 4).

Mit diesen Feststellungen konnten wir also die bisherigen experimentellen Ergebnisse der Autoren (Impens, Schubert) bestätigen und zum Teil auch erweitern.

Eine weitere wichtige Frage ist die eventuelle direkte **Wirkung des Cymarins auf den Herzmuskel.**



In den Untersuchungen am Frosch und auch bei Warmblütern ist von den Autoren ein systolischer Herzstillstand nach toxischen Gaben festgestellt worden (Impens bei Katzen, Schubert beim Frosch).

Bei unseren an Kaninchen und Meerschweinchen angestellten Versuchen ergab die Section keine Anhaltspunkte für einen Stillstand in der Systole; das Herz war immer schlaff in diastolischer Stellung, die Gefässe des Herzens weit; auch sämtliche Baucheingeweide erschienen blutreich.

Um das Verhalten des Herzens während der verschiedenen Phasen der Cymarinwirkung genauer verfolgen zu können, wurden die Schwankungen des Herzvolumens mittels der Knollschen Pericardkanüle aufgezeichnet (Versuche 4 und 12).

Wie die Kurve 9 (Versuch 4) ergibt, handelt es sich bei dem definitiven Absinken des Blutdrucks nach tödlicher Cymarinvergiftung zweifellos um diastolischen Stillstand des Herzens. In dieser Beziehung ist hinzuweisen auf die vorübergehende Volumszunahme des Herzens bei Cymarininjection (Versuch 12, Kurve 10), ferner auf die diastolische Volumszunahme beim Cymarintod trotz Adrenalin (Versuch 4, Kurve 9), auf die diastolische Erschlaffung im Versuch 12 (Kurve 11) beim Aussetzen der künstlichen Ventilation, mit den abwechselnden Serien grosser und kleiner Contractionen, die möglicherweise einem Alternanszustande des Herzens entsprechen. Inwieweit die verstärkte diastolische Füllung des Herzens und dadurch bedingte Zunahme der Herzcontractionen bei Cymarinvergiftung auf die gleichzeitig vorhandene Vaguserregung (vgl. früher) oder auf eine directe Cymarinwirkung zurückzuführen ist, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

Da bei der gewählten Art der Volumschreibung des Herzens die Systole des Herzens durch Abwärtsbewegung des Schreibhebels, die Diastole durch Aufwärtsbewegen desselben verzeichnet wird, so ergibt die Betrachtung der beiden Kurven 9 und 11 ohne weiteres, dass das Aufwärtssteigen des Schreibhebels nach einer in beiden Fällen tödlichen Cymarindosis auf einen diastolischen Stillstand des Herzens zu beziehen ist, zumal in beiden Fällen bei der gewählten Versuchsanordnung (Curarisierung des Tieres in Kurve 9 und Aussetzen der künstlichen Ventilierung in Kurve 11) eine Beeinflussung der Schreibhebelbewegung durch gleichzeitige Atembewegung ausgeschlossen erscheint. Bei Kurve 9 kann allerdings die diastolische Erweiterung des Herzens im Endstadium durch Retention von Blut im Herzen infolge der peripheren Adrenalingefässwirkung bedingt sein und insofern kann diese Kurve nicht als vollständig beweiskräftig für die alleinige Hervorrufung des diastolischen, letalen Stillstandes durch Cymarin angesehen werden. Dagegen fällt ein analoges Bedenken in der Kurve 11 weg. Gerade in dieser Versuchsanordnung hätte eine systolische Cymarinwirkung auf das Herz unbedingt hervortreten müssen. Ausserdem ergab ja auch die jeweilige sofort vorgenommene Section des Tieres in den betreffenden Versuchen stets ein vollständig erschlafft stillstehendes Herz.

Für die Würdigung zur klinischen Verwendung käme die regelmässige Zunahme der Pulsgrösse sowie die Vergrösserung des Herzvolumens jedenfalls in Betracht. Die gleichzeitig vorhandene Blutdrucksteigerung kann als ein Zeichen für die stärkere Kraftentfaltung des Herzmuskels angesehen werden.

Die mikroskopische Untersuchung der Herzmuskelfasern nach tödlicher Cymarinvergiftung auf das Vorkommen von Oxydasegranula



hat ergeben, dass in einem daraufhin untersuchten Kaninchenherzen stellenweise eine ganz auffallende Verminderung dieser Granula zu constatieren war, die sich nach längerem Aufenthalt des Herzens an der Luft nicht restituierten (vergl. Loewit).

Auch bei Meerschweinchen, bei denen die tödliche Dosis nur 0,0005 g Cymarin betrug (vgl. die späteren Angaben), wurde im frisch untersuchten Herzen (Versuche 5 und 14) eine stellenweise sehr deutliche Verminderung und Verkleinerung der darstellbaren Indophenolblaugranula constatiert, die sich aber nach $1^1/_2$ stündigem Aufenthalt des Herzens an der Luft wieder restituierten.

Bei Meerschweinchen bewirkt das Cymarin einen primären Atemtod und secundären Herztod, während beim Kaninchen das Cymarin in tödlichen Dosen primär das Herz und secundär die Atmung schädigt. Dementsprechend dürfte, insoweit aus den wenigen Versuchen ein Schluss gerechtfertigt ist, die Restituierbarkeit der Indophenolgranula beim Meerschweinchen darauf hinweisen, dass hier nur, wie auch bei der Anaphylaxie (vergl. Loewit) eine Wirkung der Dyspnoe vorliegt, während die ausbleibende Restitution der Indophenolgranula beim Kaninchen nach tödlicher Cymarinvergiftung eine directe Schädigung von im Herzen selbst gelegenen Bestandteilen bedeuten dürfte.

Der Verlust der Querstreifung bzw. das Auftreten einer trüben Granulierung statt der Querstreifung an einzelnen Stellen des tödlich vergifteten Herzens bei Kaninchen und auch bei Meerschweinchen nach Art der anaphylaktischen Vergiftung vorkommenden Veränderungen im Herzmuskel (Loewit und v. Worzikowsky-Kundratitz) weist gleichfalls auf eine Schädigung des Herzmuskels durch das Cymarin hin.

Wirkung auf die Atmung (von Kaninchen).

Bei den Kaninchen ist eine Einwirkung auf die Atmung ziemlich regelmässig zu sehen, und zwar eine Verlangsamung nach mehreren subletalen, hintereinander gegebenen Dosen in der Höhe von 3 mal 0,0002 g + 0,001 g (Versuch 2, Kaninchen) und auch nach einfach letalen Dosen von 0,001 g (Versuche 13, 17, Kurve 12) sowie 0,0005 g für Meerschweinchen (Versuche 5 und 14, Kurve 13). Bei den Kaninchen erlischt die Herztätigkeit meist früher als die Atmung; in den zwei Versuchen an Meerschweinchen war das Umgekehrte der Fall.

Versuch über den Einfluss des Cymarins auf die Darmbewegung bei Kaninchen.

Bei allen den blutdruckhebenden Mitteln ist es besonders für den Chirurgen von wichtigem Interesse, den Einfluss auf die Darmbewegung kennen zu lernen. In früheren Versuchen (vgl. Gaisböck und Orth) konnten wir z. B. feststellen, dass von den Digitaliskörpern das Strophanthin neben der Blutdrucksteigerung eine deutlich anregende Wirkung auf die Peristaltik ausübt.

Als Versuchsanordnung wählten wir auch diesmal die neue Methode von P. Trendelenburg, bei der in die Bauchdecken des Tieres ein Schlot eingenäht wird, durch den hindurch eine Darmschlinge in ihrer

Bewegung registriert werden kann. Dabei arbeitet der Darm innerhalb der Bauchhöhle unter möglichst natürlichen Bewegungen.

In dem einen Versuch (18, Kurve 14) wurde gleichzeitig Puls und Atmung verzeichnet, in dem andern (16, Kurve 15) nur die Atmung, da aus technischen Gründen die Pulsschreibung versagte. Jedesmal trat in unmittelbarem Anschluss an die Beendigung der Injection in Dosen von 0,0005 und 0,00075 g eine allerdings verschieden starke Tonussteigerung und eine lebhafte Bewegung des Darms ein, die in einer Vergrösserung der vorher verzeichneten Wellen zum Ausdruck kommt. Diese Aenderung der Darmbewegung hält länger an als die Blutdrucksteigerung (Versuch 18, Kurve 14).

Versuche an Meerschweinchen.

An Meerschweinchen wurden nur zwei Versuche mit Cymarininjectionen durch die Vena jugularis gegen das Herz hin vorgenommen. Die Wirkung ist bei diesen Tieren, wie bereits kurz erwähnt wurde, den Kaninchen gegenüber insofern verschieden, als bei beiden Versuchen zunächst eine Verlangsamung der Atmung mit sehr bald folgendem Atemstillstand zu Stande kommt, während das Herz noch eine Zeitlang bei allmählich absinkendem Blutdruck sich weiter contrahiert. Es ist hervorzuheben, dass der Atemstillstand nicht durch Bronchospasmus bedingt war, sondern dass bei der angewandten Dosis von 0,0005 g Cymarin primär wahrscheinlich eine centrale Atmungsschädigung gegenüber der Herzwirkung überwiegt. Auf die Veränderungen des Herzmuskels bei Meerschweinchen ist bereits im Vorhergehenden hingewiesen worden.

Als zusammenfassendes Ergebnis der angeführten Tierversuche sei an dieser Stelle, abgesehen von der Bestätigung der bisher über die Cymarinwirkung vorliegenden Angaben, auf die sowohl durch die graphischen Ergebnisse als durch die morphologische Untersuchung wahrscheinlich gemachte Schädigung des Herzmuskels durch Cymarin hingewiesen. (Nachweis der diastolischen Erschlaffung des Herzens, stellenweise Schädigung der Indophenolblaugranula und der Querstreifung der Herzmuskulatur.)

Ausserdem sei noch betont, dass das Cymarin bei Kaninchen seine Giftwirkung vornehmlich auf das Herz, bei Meerschweinchen auf die Atmung geltend machen kann.

Nachtrag.

Die Arbeit von Kuroda (Zeitschr. f. d. gesamte experim. Medicin, Bd. 4, S. 55) ist erst nach Abschluss unserer Versuche zu unserer Kenntnis gelangt.

Für die klinische Würdigung und die praktische Verwendung glauben wir, wie schon eingangs angedeutet wurde, demnach noch Vorsicht empfehlen zu müssen.

Von der Anwendung per os konnten wir, wie das schon andere Autoren betont haben (Allard u. a.) keine durchgreifende Wirkung sehen. Dabei tritt auch noch manchmal recht störend das Auftreten von Uebelkeit und Brechreiz der weiteren Verwendung in den Weg. Prof. Steyrer



hat auch bereits in Greifswald von der inneren Anwendung des Cymarins Gebrauch gemacht und in einzelnen Fällen wohl Besserung der Compensationsstörungen des Herzens und Steigerung der Diurese beobachtet; jedoch reichte die Wirkung niemals an die der Digitalis oder der Strophanthuspräparate heran. Immerhin konnten wir uns gelegentlich bei intramusculärer Anwendung in Dosen von 1 ccm bei cardialem Hydrops von der diuretischen Wirkung des Mittels überzeugen. Wir erzielten z. B. einen Anstieg der Harnmenge von 750 auf 1300 ccm in 24 Stunden nach Injection von 0,5 ccm Cymarin; ein anderes Mal eine Zunahme von etwa 1000 auf 2450 ccm Harn nach Injection von 1 ccm. Diese diuretische Wirkung war aber immer nur von 1—2 tägiger Dauer. Damit soll natürlich nicht geleugnet werden, dass es geeignetere Fälle gibt, in denen die Wirkung länger anhalten kann.

Zu einer intravenösen Injection konnten wir uns nach den oben erwähnten Erfahrungen nicht entschliessen.

Literatur.

1. Impens, Ueber Cymarin, das wirksame Princip von Apocynum cannabinum. Pflügers Archiv. 1913. Bd. 153. S. 239.
2. Schubert, Cymarin, ein neues Herz- und Gefässmittel. Deutsche med. Wochenschrift. 1913. S. 540.
3. Allard, Cymarin, ein neues Herzmittel. Ebenda. 1913. S. 782.
4. Bonsmann, Beitrag zur Wirkung des Cymarins. Ebenda. 1914. Nr. 1.
5. Kolb, Cymarin bei Myocarditis chronica mit Decompensationserscheinungen. Ebenda. 1913. S. 1937.
6. Wiesel, Das Cymarin, ein neuartiges Herzmittel. Münchener med. Wochenschr. 1914. Nr. 14.
7. Selenskij, Das neue Herzmittel Cymarin. Ref. Congresscentralbl. Bd. 10. S. 276.
8. Holste, Zur Wertbestimmung von Herzmitteln. Diese Zeitschr. 1914. Bd. 15. H. 3.
9. Loewit, Die Beziehung des anaphylaktischen Shocks zur Dyspnoe bei Meerschweinchen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 77. S. 186.
10. P. Trendelenburg, Eine neue Methode zur Registrierung der Darmtätigkeit. Zeitschr. f. Biologie. 1913. Bd. 61.
11. Gaisböck und Orth, Experimentelle Untersuchungen zur pharmakologischen Beeinflussung der Darmbewegung. Zeitschr. f. experim. Med. Bd. 2. S. 363.
12. Knoll, Sitzungsber. d. Wiener Akademie. 1880. 3. Abt. Bd. 82.
13. v. Worzikowsky-Kundratitz, Archiv f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 37.



XXIII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Breslau
(Director: Geh.-Rat Prof. Pohl).

Zur Kenntnis der Wirkung der Allylverbindungen.

Von

J. Georg Piazza.

(Hierzu Tafel XIV und 5 Kurven im Text.)

Verglichen mit unseren Kenntnissen von Wirkung und Schicksal der Methyl-, Aethylverbindungen oder, allgemein gesagt, der Verbindungen mit gesättigten Alkylresten sind die über ungesättigte Verbindungen, z. B. über Allylderivate, wohl dürftig zu nennen. Soweit diese Stoffe überhaupt untersucht sind, hat man sich vorwiegend auf diejenigen beschränkt, die mehr oder weniger local reizende Wirkung ausüben. Ich verweise hier nur auf Stoffe, wie das Senföl, das Akrolein, das Thiosinamin bzw. Fibrolysin. Von einigen aromatischen Allylderivaten weiss man, dass sie für den Gesamtorganismus als harmlos anzusehen sind, z. B. das Eugenol; auch das Allylphenol (Anethol) kann an Kaninchen grammweise verabfolgt werden: es wirkt nach Erfahrungen des Breslauer Institutes nicht nur nicht schädlich, sondern ausgezeichnet entzündungshemmend. Sodann haben wir Kenntnis über die Wirkung von Stoffen, die den Allylen nahestehen, nämlich Verbindungen der Vinylreihe, die ganz eigenartige Vergiftungssymptome erzeugen. Es hat Levaditi nach subcutanen Injectionen von Vinylamin ($CH_2{:}CH.NH_2$) schwere, von heftigen Krämpfen begleitete Vergiftungen beobachtet. Ferner ist im hiesigen pharmakologischen und hygienischen Institut von Koenigsfeld und Praussnitz festgestellt worden, dass es möglich ist mit Hilfe von Allylderivaten einen wachstumshemmenden Einfluss auf das Carcinoma murium auszuüben. Ich bin daher bei der Möglichkeit, dass aus dieser Gruppe noch weitere biologisch bedeutsame Vertreter gefunden werden können, gern einer Aufforderung des Herrn Geheimrat Pohl nachgekommen, eine Reihe von Verbindungen der Allylgruppe auf ihre pharmakologischen Eigenschaften hin zu prüfen.

I.

Zunächst untersuchte ich das Allylamin ($CH_2 = CH.CH_2.NH_2$). Verwendung fanden stets neutralreagierende, frischbereitete Lösungen des von Kahlbaum (Berlin) bezogenen, aus Senföl dargestellten, salzsauren Salzes; zum Teil wurde auch eine von Schuchardt (Görlitz) bezogene Base nach ihrer Neutralisation benutzt. Es ergaben sich mit diesen Präparaten verschiedener Herkunft völlig übereinstimmende Resultate, so



dass ich auf eine Elementaranalyse derselben verzichten konnte. Ueber die physiologische Wirkung derselben habe ich in der Literatur nur eine Angabe gefunden, es ist dies die bereits erwähnte Arbeit Levaditis. Das Allylamin wird von ihm als unwirksam hingestellt, im Gegensatz zum Vinylamin und Isoallylamin ($CH_3.CH:CH.NH_2$), die beide ausgeprägte Nekrose der Nierenpapille hervorrufen. Levaditi bezieht diesen Unterschied darauf, dass die beiden letzteren Substanzen die Gruppe $CH = CH.NH_2$ enthalten, die dem Allylamin fehlt. Meine Versuche jedoch ergaben im Gegensatz zu diesen Angaben sehr bald, dass wir hier einen keineswegs indifferenten Körper vor uns haben[1]).

Beim Kaltblüter zeigten sich allerdings nur relativ geringe Wirkungen. Selbst ziemlich hohe Dosen liessen das Centralnervensystem unbeeinflusst. Dagegen sah ich am freigelegten Froschherzen nach Injection von 0,05 g Allylamin in dem Oberschenkellymphsack Abnahme der Pulsfrequenz, sowie Unregelmässigkeiten der Schlagfolge; auch war eine allmählich zunehmende Herzperistaltik unverkennbar und nach längerer Zeit stand das Herz in Diastole still.

Im Hinblick auf die neuerdings vielfach erforschten Wirkungen von Oxyphenylaminen auf die glatte Musculatur habe ich auch das Allylamin in dieser Richtung erprobt und es zeigte sich, dass dieses aliphatische Amin einen gewissen, jedoch nur geringen erregenden Einfluss auf diese Musculatur besitzt. An den drei meist gebrauchten Testobjekten war diese Wirkung unverkennbar.

Versuche am isolierten Froschauge ergaben stets eine Erweiterung der Pupille. Als Beispiel sei folgender Versuch erwähnt:

Isoliertes Froschauge in 0,5proz. neutraler Lösung von Allylamin zeigt eine halbe Stunde nach dem Einlegen im Vergleich zu dem in 0,7proc. Kochsalzlösung befindlichen Controllauge eine deutliche Erweiterung der Pupille, die nach und nach zunehmend in etwa 2 Stunden ihr Maximum erreicht hat und gut messbar ist. 4:3 bzw. 2:1 gibt das Verhältnis des horizontalen zum vertikalen Pupillendurchmesser des Allylaminauges und des Controllauges in Millimetern wieder.

Ebenso zeigte sich in mehreren Versuchen am Läwen-Trendelenburgschen Froschpräparat eine Abnahme der Tropfenzahl, also eine Verengerung des Gefässsystems, die allerdings nur vorübergehender Natur war. Näheres ist folgendem Versuche zu entnehmen:

Als normale Konstante ergab sich (längere Zeit vor Beginn des Versuches beobachtet): 16 Tropfen pro Minute. 6 Uhr 25 Min. wurden 0,5 ccm einer 1proc. Lösung Allylamin in die Durchströmungsflüssigkeit langsam mit Hilfe einer Spritze eingebracht.

1) Es seien hier zur Ergänzung älterer Literaturangaben einige eigene Vergleichsversuche mit Aethylamin $(C_2H_5)NH_2$ und Amylamin $C_5H_{11}.NH_2$ am Kaninchen erwähnt. Trotz genauester Beobachtung sah ich nach Gaben von 0,25 pro Kilo, in 10proc. neutraler Lösung subcutan injiziert, keine wesentlichen Veränderungen eintreten. Eine mässige Erweiterung der Pupillen, sowie ein Anschwellen der Ohrvenen war noch nach einigen Stunden sichtbar, jedoch von den für Allylamin charakteristischen, weiter zu schildernden Erscheinungen war Nichts zu beobachten, insbesondere blieben Temperatur und Atmung normal.



6 Uhr 15 Min. bis 6 Uhr 24 Min.		16 Tropfen pro Minute
6 „ 25 „	Injection	
6 „ 26 „		8 „ „ „
6 „ 27 „		4 „ „ „
6 „ 28 „		3 „ „ „
6 „ 29 „		2 „ „ „
6 „ 40 „		3 „ „ „
6 „ 45 „		6 „ „ „
6 „ 50 „		7 „ „ „

Man sieht hieraus deutlich wie die Constriction unmittelbar nach der Injection einsetzt, in den nächsten Minuten allmählich wächst, bis schliesslich wieder ein Zunehmen der Tropfenzahl die abklingende Wirkung des Präparates andeutet.

Am schwächsten und vorübergehendsten, aber doch deutlich erkennbar war die Wirkung am isolierten Darm. Es zeigten sich hierbei erst nach Dosen von 1 ccm der 1proc. Lösung Allylamin auf 100 ccm Ringerflüssigkeit mässige Steigerung der physiologischen Contractionen, die stets nur vorübergehender Art waren.

Viel wirksamer als am Frosch erwies sich dagegen das Präparat am Warmblüter. Schon subcutane Injectionen von 0,01 g riefen bei der Maus nach wenigen Minuten starke Atembeschleunigung, wiederholte Stuhlentleerungen und Extremitätenparesen hervor. Nach Verlauf von einer Stunde blieb das Tier in jeder Stellung, in die es gebracht wurde, kraftlos liegen, wobei es nur stossweise den Kopf und den gesamten Vorderkörper bewegte. Die Atmung hatte sich inzwischen allmählich immer mehr verlangsamt. Nach $1^1/_2$ Stunden trat der Tod ein, nachdem die Pausen zwischen zwei Atemzügen sich ständig verlängert hatten. Es war zu dieser Zeit ein deutlicher Temperaturunterschied gegenüber einer Vergleichsmaus mit der Hand fühlbar. Bei der Section fiel eine starke Hyperämie der Lunge auf.

Noch schöner liessen sich diese Phänomene an grösseren Tieren, Kaninchen, beobachten. Im Vordergrunde des Vergiftungsbildes steht hier eine bald nach der Injection eintretende Atembeschleunigung, die sich schnell zur Dyspnoe, ja bis zur ausgesprochenen Orthopnoe steigert. Diesem Uebermaass folgt eine allmählich zunehmende Verminderung und schliesslich setzt die Atmung ganz aus, während die Herztätigkeit noch kurze Zeit anhält. Inzwischen haben sich Paresen der Extremitäten, mitunter auch Zuckungen eingestellt, in keinem Falle jedoch sah ich deutliche Krämpfe.

Ganz besonders merkwürdig war das Verhalten der Körpertemperatur. Sofort nach der Injection sinkt diese schnell und mit einer gewissen Regelmässigkeit ab und erreicht eine ganz abnorme Tiefe. Während die Tiere einen noch relativ kräftigen Eindruck machten, wurden öfter Temperaturen von unter 36° C gemessen.

In gleich schneller Weise zeigt sich schon binnen kurzem eine stark reizende Wirkung auf den Darmtractus. Es erfolgen sehr bald wiederholte, zunächst geformte, später diarrhoische, mit Schleimmassen vermischte Stuhlentleerungen. Schliesslich tritt nach 2 bis 3 Stunden, je nach Höhe der gegebenen Dosis, der Exitus ein.



Einzelheiten sind den folgenden Versuchsschilderungen zu entnehmen, die beigegebene Kurve gibt die mittels eines Pneumographen aufgenommene Atmungsfrequenz wieder.

Versuche.

1. Kaninchen, Gewicht 1500 g, Atmung 60 (pro Minute), erhält 4 Uhr 15 Min. 0,15 g Allylamin in 5proc. neutraler Lösung (s. Kurve 1).

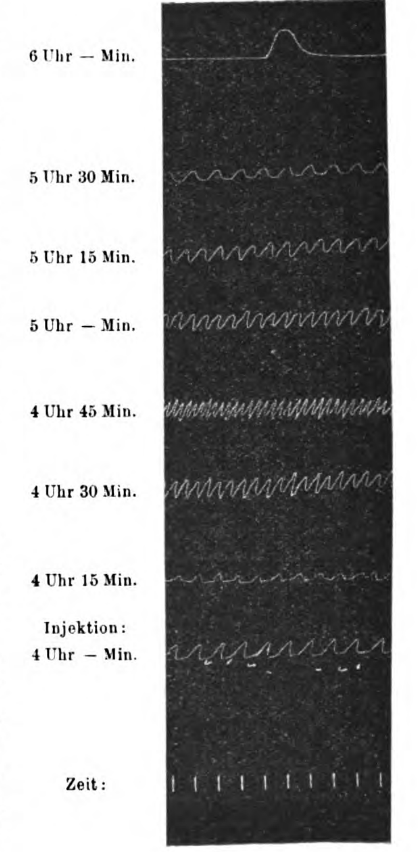
4 Uhr 15 Min.: Atmung 80
4 „ 30 „ „ 120
4 „ 45 „ „ 200

Das Tier atmet unter Zuhilfenahme sämtlicher Atemhilfsmuskel. Ausgesprochenes Nasenflügel- und Flankenatmen. Der Kopf ist zurückgelegt, ruht im Nacken, Ohren werden gespitzt gehalten, die deutlich paretischen Extremitäten kraftlos ausgestreckt. Die Haare des Tieres sind gesträubt. Die starke Erregung lässt sich besonders schön beobachten, wenn das Tier auf geringe Reize hin, Anfassen oder Klopfen auf der Tischplatte usw., seine Lage zu wechseln sucht. Die Atembeschleunigung steigert sich dann noch beträchtlich, wird unregelmässig oder setzt vorübergehend aus; das Tier schreit öfter laut oder knurrt. Beim Versuche, sich emporzurichten, sinkt es gänzlich kraftlos zusammen. In diesem Stadium der Vergiftung ist der Conjunctivalreflex gut auslösbar, die Pupillen, erweitert, reagieren.

In der Zeit von 5 Uhr bis 5 Uhr 30 Min. fällt die Zahl der Atemzüge von 120 bis auf 60.

5 Uhr — Min.: 120 Atemzüge (pro Min.)
5 „ 15 „ 85 „
5 „ 30 „ 60 „

Das Tier bleibt jetzt auf den kraftlos ausgestreckten Extremitäten liegen. Der Kopf ruht auf diesen oder ist auf die Unterlage nach vorn gesunken. Die geschilderte Orthopnoe ist nunmehr einem ruhigen, zuerst sehr vertieften Atmen gewichen. Die Zahl der Atemzüge ist inzwischen von 200 auf 60 herabgesunken; wir haben das Bild des „grossen Atmens“. Die Paresen haben nach und nach zugenommen. Der Conjunctivalreflex ist fast erloschen, die Herztätigkeit ist stark beschleunigt, sie beträgt jetzt annähernd 200 Pulsschläge in der Minute.



Kurve 1.

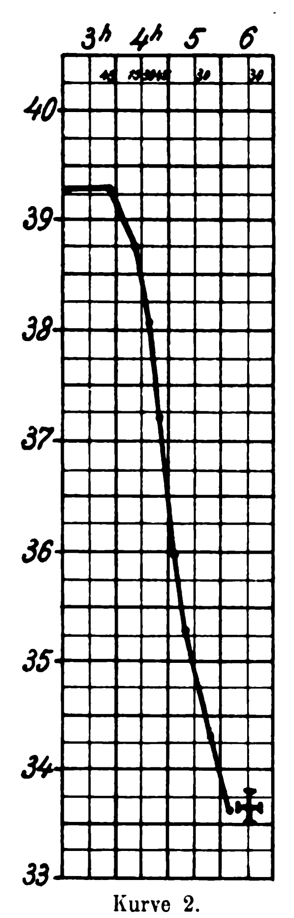
6 Uhr: 1 Atemzug (pro Min). Die Atempausen verlängern sich immer mehr. Es erfolgt in der Minute höchstens ein Atemzug. Die nunmehr ebenfalls verlangsamte Herzaction ist noch gut fühlbar. Der Conjunctivalreflex ist gänzlich erloschen. Bei Berühren des Tieres zeigt dieses eigenartige Zuckungen mit dem Kopf und den Extremitäten; eine vollständige Lähmung fehlt also, Krämpfe treten nicht auf.

6 Uhr 15 Min.: Das Tier wird in der Agone getötet. Bei der Eröffnung des Thorax schlägt das Herz noch schwach. Die Lungen sind mässig vergrössert, leicht ödematös, im ganzen stark hyperämisch; im Wasser schwimmen sie gut. Leber und Niere sind sehr blutreich. Der Darm ist in seiner ganzen Ausdehnung fast

gänzlich leer, nur im Dünndarm finden sich mässige Mengen von gelbgrünem Schleim. Die Injectionsstelle ist ohne Befund.

In dem geschilderten Versuche habe ich 0,1 g pro Kilo Allylamin gegeben. Jedoch genügen bereits bedeutend kleinere Dosen, sogar bis zu 0,02 g herab, um eine deutliche Beschleunigung der Atmung herbeizuführen. Die in den meisten Fällen noch mit dem Leben erträgliche Gabe beträgt 0,03 g pro Kilo, während schon nach Injectionen von 0,04 pro Kilo die Versuchstiere stets eingingen.

Neben den geschilderten Anomalien in der Atmung traten, wie erwähnt, bei allen Versuchen ein sofort nach der Injection einsetzender Temperatursturz auf, wie folgende Messungen zeigen:



Kurve 2.

2. Kaninchen, Gewicht 2500 g, Temp. 39,3° C, erhält 3 Uhr 45 Min. 0,05 g Allylamin pro Kilo subcutan in 5proc. Lösung (s. Kurve 2).

4 Uhr 15 Min.: Temp. 38,8° C
4 „ 30 „ „ 38,1° C
4 „ 45 „ „ 37,2° C
5 „ — „ „ 36,0° C
5 „ 15 „ „ 35,3° C
5 „ 30 „ „ 34,7° C
5 „ 45 „ „ 34,3° C
6 „ — „ „ 33,6° C
6 „ 5 „ Exitus, sofort Section.

3. Kaninchen, Gewicht 2500 g, Temp. 39,1° C 1 Uhr 30 Min. Injection von 0,04 g Allylamin pro Kilo subcutan in 2proc. Lösung.

2 Uhr 30 Min.: Temp. 36,2° C
3 „ 30 „ „ 35,7° C
4 „ 30 „ „ 35,3° C

Tier stirbt kurz darauf. Section[1]).

4. Kaninchen, Gewicht 1800 g, Temp. 39,1° C 2 Uhr 45 Min. Injection von 0,03 g Allylamin pro Kilo subcutan.

3 Uhr 45 Min.: Temp. 37,5° C
4 „ 45 „ „ 36,1° C
6 „ — „ „ 36,2° C
Am 2. Tage: „ 36,2° C
„ 3. „ „ 38,6° C
„ 4. „ „ 39,4° C

Das Tier macht wieder einen ganz normalen Eindruck.

5. Kaninchen, 1400 g, Temp. 39,1° C, Atmung 90 (pro Min.) 1 Uhr Injection (intraperitoneal) von 0,05 g Allylamin pro Kilo.

1 Uhr 45 Min.: Temp. 37,7° C, Atmung 200
2 „ 30 „ „ 37,1° C, „ 140
3 „ 30 „ „ 36,5° C, „ 20
4 „ 30 „ „ 35,7° C, „ 1
4 „ 32 „ Exitus. Die sofortige Section ergab, abgesehen vom Lungenbefund nichts, insbesondere kein Exsudat im Peritonealraum.

1) Die Sectionsprotokolle sind S. 333 zusammengefasst.



Die geschilderten Vergiftungssymptome lassen sich auch, wenn auch mit wesentlich höheren Dosen erzeugen, wenn man das Gift in den Magen bringt.

6. Kaninchen, Gewicht 1900 g, Temp. 39,8° C., Zahl der Atemzüge pro Min. 120. 5 Uhr Injection von 0,3 g Allylamin mittels Magensonde.

5 Uhr 30 Min.:	Puls 220,	Temp. 39,3° C,	Atmung 200
6 „ 30 „	„ 190,	„ 39,0° C,	„ 100
7 „ 30 „	„ 160,	„ 38,1° C,	„ 100

Noch am 2. Tage macht das Tier einen schwerkranken Eindruck. Temp. 38,5° C. Am 3. Tage Temp. 39,0° C. Das Tier erholt sich weiter, bleibt am Leben.

Dieser bei den beschriebenen Versuchen auftretende Temperatursturz, sowie die erwähnten Einwirkungen auf die Atmung, waren auch an Katzen und Hunden vorhanden. Nur scheint die Atembeschleunigung bei Vergiftung von Katzen erst sehr spät und schnell vorübergehend aufzutreten.

7. Katze, Gewicht 1700 g. 11 Uhr 35 Min.: Temp. 39,0° C, Atmung 40, Puls 150 (s. Kurve 3).

12 Uhr 40 Min.: Injection von 0,05 g Allylamin pro Kilo subcutan.

1 Uhr 35 Min.: Temp. 38,4° C, Atmung 40, Puls 200. Pupillen sind sehr weit im Gegensatz zum Befunde vor der Injection.

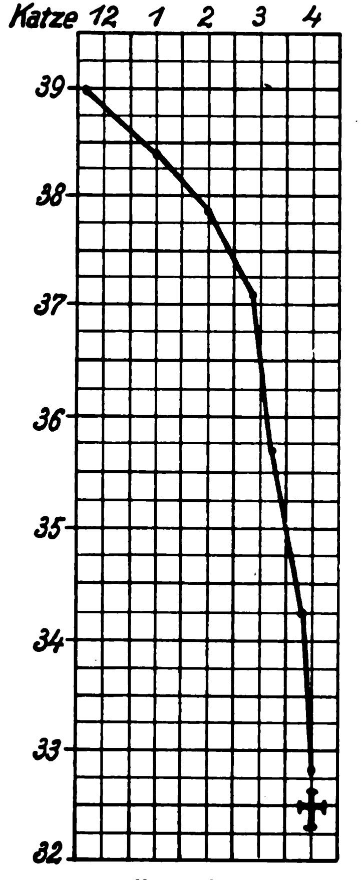
2 Uhr 35 Min.: Temp. 37,9° C, Atmung 50, Puls 200. Tier legt sich auf die Seite, schliesst die Augen. Wiederholt breiige Stuhlentleerungen.

3 Uhr 15 Min.: Temp. 37,1° C, Atmung 50, Puls 180. Tier liegt regungslos da, schreit mitunter laut auf. Bei Gehversuchen taumelt es stets nach vorn. Ausgesprochene Extremitätenparese.

3 Uhr 35 Min.: Temp. 34,5° C, Atmung 150, Puls 120. Grosse Unruhe, das Tier schnappt nach Luft, hörbarer Stridor, Atmung wird langsamer, mühsamer.

4 Uhr 35 Min.: Temp. 32,8° C, Atmung 1, Puls eben noch schwach fühlbar.

4 Uhr 38 Min.: Exitus. Sofortige Section ergab keinen pathologischen Befund.



Kurve 3.

8. Hund, Gewicht $11^1/_2$ kg, Temp. 39,1° C, Atmung 20, Puls 76.

12 Uhr 15 Min.: Injection von 0,05 g Allylamin pro Kilo subcutan.

12 Uhr 25 Min.: Zunehmende starke Unruhe, lautes Bellen, Salivation. Defäcation (reichliche Massen normalen Stuhls).

12 Uhr 30 Min.: Erregung hat noch mehr zugenommen. Das Tier rennt mit weitheraushängender, hochroter, keineswegs cyanotischer Zunge, dauernd laut bellend und winselnd umher, als ob es gehetzt würde. Atmung 200, Puls 150.

12 Uhr 45 Min.: Entleerung schleimiger dünnflüssiger Massen. Temp. 38,5° C, Atmung 120, Puls 150.

1—2 Uhr: Tier ist ruhiger geworden, legt sich hin. Temp. 37,2° C, Atmung fällt von 70 bis auf 40.



3 Uhr — Min.: Wiederholte schleunige Entleerungen. Puls 180.

3 „ 15 „ Temp. 34,5° C, Atmung 30, Puls 100.

3 „ 30 „ „ 34,1° C, „ 24, „ 72. Tier stöhnt wie in tiefem Schlafe. Die Analschleimhaut und die des unteren Teiles des Rectums ist vorgestülpt, dabei cyanotisch.

4 Uhr 30 Min.: Temp. 33,2° C, Tier bleibt kraftlos auf der Seite liegen, Atmung wird immer langsamer, Puls immer schwächer.

6 Uhr: Exitus. Bei der Section zeigten sich die Lungen mässig hyperämisch. Der Darm war vollständig leer, die Schleimhaut stark geschwollen und blutreich, stellenweise graugelbe diphtherische Beläge.

Ein zweiter mit derselben Dosis ausgeführter Versuch ergab ein gleiches Bild. Das Tier wurde beim Beginn der stets sehr lange andauernden Agone etwa drei Stunden nach der Vergiftung bei einer Temperatur von 33,5° C getötet. Die Section ergab einen ödematös geschwollenen, sonst nicht veränderten sehr blutreichen Darm. Die Lungen waren leicht hyperämisch.

Bei höherer Dosierung — es wurden einem Hunde 0,07 g pro Kilo Allylamin subcutan gegeben — ist diese Wirkung auf den Darmtractus noch deutlicher ausgeprägt. Das Tier erbrach wiederholt, entleerte mehrmals schleimigen Stuhl; dabei trat starker Tenesmus und beginnender Rectumprolaps ein. Der Exitus erfolgte bereits nach $2^1/_2$ Stunden. Die zuletzt gemessene Temperatur betrug 35,6° C. Die Section zeigte, abgesehen von einer Hyperämie der gesamten Lunge, einen stark injicierten Magen. Die gesamte Darmschleimhaut vom Pylorus bis zum Anus ist stark geschwollen und hyperämisch. Teilweise bestehen deutliche Hämorrhagien, besonders in den unteren Teilen des Ileums.

Die bisher mitgeteilten Versuche zeigen, dass das Allylamin sowohl sehr starke acute Vergiftungssymptome von seiten der verschiedensten Organsysteme hervorruft, als auch z. T. schwere pathologisch-anatomische Veränderungen herbeiführt.

II.

Ich habe mich nun weiter damit befasst, die geschilderten Symptome eingehender zu analysieren. Zuerst wandte ich mich dem Verhalten der Atmung zu. Zu diesem Behufe stellte ich einige Versuche an, bei denen neben der Zahl der Atemzüge das Atemvolumen durch Verbindung einer Trachealcanüle mit einer Elster'schen Gasuhr gemessen wurde. Es ergab sich, dass das Volumen in gleicher Weise mit der Atemfrequenzzahl stieg, d. h. die Tiefe der einzelnen Atemzüge hatte sich trotz der Dyspnoe nicht geändert.

9. Beim tracheotomierten Kaninchen von etwa 2 kg Gewicht, bei dem vorher als constantes Atemvolumen 2100 ccm und als Atemfrequenz 72 Atemzüge pro Minute längere Zeit hindurch beobachtet worden waren, steigen nach einer subcutanen Injection von 0,05 g Allylamin pro Kilo im Verlaufe einer Stunde diese Zahlen bis auf das Dreifache: 6300 ccm Volumen, dabei 200 Atemzüge pro Minute, zeigte die Gasuhr als Höhepunkt an. Die Temperatur betrug zur gleichen Zeit bereits 35,5° C. Nach dieser Steigerung trat jetzt nach und nach eine Abnahme der Zahlen ein, ganz entsprechend den bei den früheren Versuchen geschilderten Atemphänomenen. Die zuletzt gemessenen Zahlen betrugen: 100 ccm Volumen bei 2—3 Atemzügen in der Minute.



Wie geschildert, schliesst sich an die Dyspnoe stets eine Abnahme der Atemfrequenz an und das Tier erliegt schliesslich einer Atemlähmung. Es war daher immerhin möglich, dass man durch eine während des ganzen Versuches fortgesetzte künstliche Atmung das Vergiftungsbild günstig beeinflussen konnte. Einige in dieser Richtung hin angestellte Versuche verliefen aber negativ. Trotz des regulierenden Einflusses der Pumpe verlief die Vergiftung genau wie gewohnt: Zuerst starke Dyspnoe, dann Abnahme der Frequenz und Exitus unter den Anzeichen einer Atemlähmung. Auch die Dauer des Vergiftungsbildes bis zum Tode war nicht geändert.

Diese Versuche beweisen, dass, wenn auch das Allylamin eine lähmende Wirkung auf das Atemzentrum ausübt, diese doch nicht, wie es zuerst den Anschein hatte, die unmittelbare Todesursache sein kann, da ja dann der Exitus durch die künstliche Atmung zum mindesten hinausgeschoben werden müsste. Wir haben vielmehr die Ursache in einer allgemeinen Schwäche der Circulation zu suchen. Wie folgender Versuch beweist, sinkt der allgemeine Blutdruck kurz nach der Injection beginnend allmählich bis auf 0 herab.

10. Bei einem Kaninchen (Gewicht 2000 g, Temp. 39,2° C) zeigt das Kymographion einen Blutdruck von 9 cm. 1 Uhr: Injection von 0,06 g Allylamin pro Kilo subcutan.

1 Uhr 10 Min.:	Blutdruck 6,8 cm	
1 „ 30 „	„ 6,0 „	
2 „ — „	„ 0,6 „	(Temp. 36,7° C)
2 „ 30 „	„ 0,1 „	
3 „ — „	„ 0 „	(Temp. 34,3° C)
3 „ 8 „	Exitus.	

Sofort nach der Injection fällt also der Druck ab. Dabei sei erwähnt, dass er, wenn auch schon sehr niedrig, auf entsprechenden Reiz hin sich vorübergehend noch beträchtlich steigern kann. So schnellte er einmal von 0,5 cm Druckhöhe (etwa 2 Stunden nach einer Injection von 0,05 g pro Kilo Allylamin, während die Temperatur bereits bis auf 36,3° C herabgesunken war) nach einer Compression des Nervus ischiadicus um 1,0 cm, nach Compression der Aorta abdominalis um 3,0 cm, nach einer Injection von 0,01 g Chlorbarium sogar um 7,0 cm vorübergehend in die Höhe. Freilich konnte der uns bekannte Verlauf der Vergiftung hierdurch nicht im geringsten beeinträchtigt werden. In entsprechender Weise sahen wir bei ähnlichen Versuchen, bei denen die Tiere auf der Höhe der Allylaminwirkung an das Kymographion gelegt wurden, eine abnorme Tiefe desselben.

Wir haben also in unseren Versuchen das Bild einer zunehmenden Schwäche des Circulationsapparates bei erhaltener Erregbarkeit desselben vor uns, es kann daher das schliessliche Aufhören der Blutströmung, wie es sich im Absinken des Druckes auf Null zeigt, nicht allein auf eine centrale Lähmung der Vasomotoren bezogen werden. Wir müssen vielmehr annehmen, dass beide Factoren Herz und Vasomotoren, trotzdem wie oben erwähnt das Herz nach Aufhören der Atmung noch schwach schlägt, durch das Gift geschädigt sind.

Die fortschreitende Senkung des allgemeinen Druckes liess mich auch an eine Mitbeteiligung der Nebennieren im Sinne einer Erschöpfung ihres Gehaltes an Adrenalin denken. Ein bezüglicher quantitativer Versuch mit Bestimmung der blutdrucksteigernden Wirkung ihrer Extracte ergab aber normale Verhältnisse. Ebensowenig konnte andauernde Zufuhr einer verdünnten Adrenalinlösung (1 : 100000 intravenös) die typische Drucksenkung des Allylamins aufheben.

Inwieweit die peripheren Gefässe durch das Allylamin getroffen werden, sollte noch speciell untersucht werden. Eine Verallgemeinerung der oben beschriebenen Beobachtung, wonach die Gefässe des Frosches bei directer Berührung mit Allylamin zur Constriction gebracht werden, auf den Warmblüter erscheint wohl unzulässig.

Auf eine Schädigung der Circulation ist wohl auch die Verminderung der Diurese zurückzuführen, wie ich unter anderem bei folgendem Versuche beobachtet habe.

11. Diureseversuch. Es wurden die mittels Katheters entnommenen Harnmengen gemessen:

11—12 Uhr: Harnmenge 8,0 ccm
12— 1 „ „ 7,2 „
1— 2 „ „ 9,5 „

2 Uhr: Subcutane Injection von 0,03 g Allylamin pro Kilo.

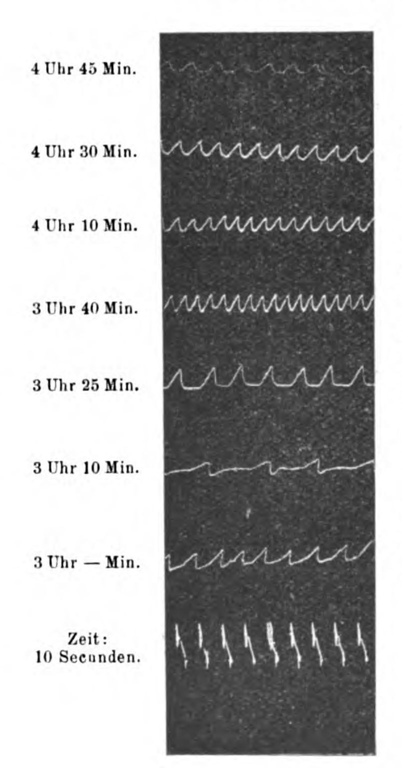
2—3 Uhr: Urinmenge 4 ccm
3—5 „ „ 2 „
5—7 „ „ 6 „

Die Temperatur betrug zu dieser Zeit 36,9° C. Das Tier erholte sich wieder, war am folgenden Tage ganz normal.

Zur weiteren Aufklärung über die Genese der einzelnen Symptome habe ich Versuche angestellt, ob und wie sich diese durch Substanzen beeinflussen liessen, die an normalen Tieren entgegengesetzt wirken. So habe ich versucht, ob sich der Ablauf der dyspnoischen Periode durch Darreichung von Morphin abändern lässt; die Einwirkung war deutlich, wie folgender Versuch zeigt.

12. Kaninchen, Gewicht 1500 g, Temp. 39,6° C. 3 Uhr: 54 Atemzüge pro Minute. Injection von 0,005 g Morphin pro Kilo intravenös und Injection von 0,04 g Allylamin pro Kilo subcutan (s. Kurve 4).

3 Uhr 10 Min.: 24 Atemzüge pro Minute
3 „ 25 „ 42 „ „ „
3 „ 40 „ 100 „ „ „
4 „ 10 „ 90 „ „ „
4 „ 30 „ 72 „ „ „
4 „ 45 „ 54 „ „ „
5 „ 30 „ 1 „ „ „
5 „ 35 „ Exitus.



Kurve 4.

Die sonst enorme Atembeschleunigung ist hier ausgeblieben. Die Zahl der Atemzüge beträgt auf dem Höhepunkt der Allylaminwirkung

nur 100 pro Minute im Gegensatze zu den Vergleichsversuchen, bei denen zu derselben Zeit eine doppelt so hohe Atemfrequenz registriert wurde. Auf die Dauer der Vergiftung und den Eintritt der Agone hat das Morphin anscheinend keine Wirkung. Es wurden ferner wiederholt auf der Höhe der Dyspnoe bei Versuchen mit Allylamin kleine Morphingaben bis zu 0,01 g verabreicht. Dabei zeigten sich stets allerdings nur geringe und vorübergehende Abnahmen um 10—15 Atemzüge pro Minute, welche den uns bekannten Verlauf nicht beeinflussen konnten.

Mit aller Vorsicht kann man hieraus den Schluss ziehen, dass das Allylamin quoad Atmung vorwiegend central erregend angreift.

Auch Versuche mit Atropin, das in gewisser Beziehung umgekehrt wie Morphin wirkt, habe ich angestellt, vor allem, weil es ja immerhin möglich war, dass die erwähnten pathologisch-anatomischen Veränderungen an der Lunge die Vagusendigungen[1]) daselbst und damit den normalen Ablauf der Atmung beeinflussen konnten.

13. Einem Kaninchen wurden 2 Stunden nach einer intravenösen Injection von 0,025 g Atropin pro Kilo, subcutan 0,04 g Allylamin pro Kilo verabreicht. Sofort begann der Temperatursturz und die Atembeschleunigung trat wie gewohnt ein. Schon $1^1/_2$ Stunde nach der Allylamingabe erfolgte der Exitus.

Wiederholt wurden ferner auch zugleich mit der Allylamindosis Injectionen von 0,001 g Atropin gegeben. Es traten auch in diesen Fällen die bekannten Symptome in gleicher Weise auf, wie beim nicht atropinisierten Tiere. Eher hatte es den Anschein, als ob eine höhere Dosis Atropin, wenn sie auch die Atembeschleunigung nicht wesentlich beeinflusst, in verhältnismässig kürzerer Zeit den Tod herbeiführt als sonst.

Zusammenfassung: Eine reflectorische Auslösung der Atmungsphänomene vom Lungenvagus ist ausgeschlossen.

Von weiteren Mitteln, die einen günstigen Einfluss auf den Verlauf der Vergiftung auszuüben versprachen, erwies sich das Bromnatrium, das in Mengen bis zu 1 g gegeben wurde, ebenfalls als wirkungslos. Die Absicht, die diesen Versuchen zugrunde lag, war, an der Stelle der doppelten Bindung durch Halogensubstitution Entgiftung herbeizuführen. Das Kaninchen, welches neben Bromnatrium 0,05 g Allylamin pro Kilo erhielt, ging in gewohnter Weise zugrunde.

Ebenso wenig vermochten relativ hohe Dosen Chlorcalcium, das wegen seiner blutdrucksteigernden und entzündungswidrigen Wirkung vielversprechend erschien, die Tiere zu retten.

14. Kaninchen, 2000 g schwer, Temp. 39,3° C., erhält 9 Uhr vorm. subcutan 1 g Chlorcalcium in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung. 1 Uhr 30 Min. nochmals 0,3 g Chlorcalcium subcutan, gleichzeitig 0,04 g Allylamin pro Kilo subcutan. Unter den gewohnten Symptomen erfolgt 6 Uhr 30 Min. der Tod; die zuletzt gemessene Temperatur betrug 34,6° C.

1) Wie ein Versuch an einem Tiere, dem doppelseitig der Nervus vagus durchgeschnitten war, überzeugte, hatte diese Operation keinen Einfluss auf den typischen Verlauf des uns bekannten Vergiftungsbildes.



Dieser Versuch weicht von den übrigen insofern ab, als hier kurz vor dem Tode heftige langandauernde Krämpfe auftraten, die sonst bei Allylvergiftungen niemals beobachtet wurden.

Mit Rücksicht auf die Mitteilung von F. Kraus, dass unter bestimmten Bedingungen — bei ihm doppelseitige Vagotomie — auf Kochsalzinfusion alveoläres Lungenödem auftritt und die in meinen Versuchen sicher gegebene Aenderung der Lungengefässe prüfte ich, ob auch in unserem Falle auf der Höhe der Vergiftung sofortiges Oedem durch NaCl-Infusion erzwingbar wäre. Das Resultat war ein negatives.

In einem einzigen Falle kam es mir so vor, als ob eine intravenöse Injection von 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung, die auf dem Höhepunkte der Vergiftung gegeben wurde, von günstigem Einfluss auf den weiteren Verlauf war. Die Temperatur sank nicht weiter, erhob sich vielmehr im Verlaufe dieses und des folgenden Tages von 37,0° C auf 38,7° C. Erst am dritten Tage starb das Tier, obwohl sonst gleich hohe Dosen (es wurden 0,04 g Allylamin pro Kilo subcutan gegeben) binnen wenigen Stunden den Exitus zur Folge hatten. Der Urin war stets frei von Eiweiss wie überhaupt bei allen bisher geschilderten Versuchen. Bei der Section zeigten sich die Lungen vollkommen frei von den sonst beobachteten Veränderungen. Die Injectionsstelle war völlig ohne Befund.

Wie erwähnt, sinkt nach Injectionen wirksamer Dosen Allylamin die Körpertemperatur sehr bald ab und vor dem Tode werden schliesslich meist ganz ungewöhnlich niedrige Temperaturen gemessen. Wenn wir nun auch, wie auseinandergesetzt, als Todesursache eine allgemeine Lähmung der nervösen Centren in der Medulla oblongata anzusehen haben, und diese ja stets mit einem Sinken der Körpertemperatur verbunden ist, so war doch nach dem ganzen zeitlichen Ablauf der Erscheinungen eine specifische, primäre Beeinflussung der Wärmeregulation anzunehmen. Deshalb lagen Versuche nahe, einerseits das Centrum selber durch ein erregendes, d. h. pyrogenes Mittel umzustimmen, andererseits die Folgen der excessiven Wärmeabgabe durch entsprechende Massnahmen (Einbringung der Tiere in einen Wärmeschrank oder Injectionen von β-Tetrahydronaphthylamin) zu paralysieren.

15. Kaninchen, Temp. 39,1° C, erhält 12 Uhr 0,1 g Bacterium coli mit Wasser aufgeschwemmt subcutan.

3 Uhr	—	Min.:	Temp. 40,7° C
3 „	15	„	Injection von 0,05 g Allylamin pro Kilo subcutan
3 „	45	„	Temp. 39,9° C
4 „	15	„	„ 38,7° C
4 „	30	„	„ 37,8° C
5 „	—	„	„ 36,2° C
5 „	15	„	„ 35,5° C
5 „	19	„	Exitus.

Bei der Section zeigte sich an den Lungen Hyperämie.

Ein zweiter Versuch ergab ein ganz entsprechendes Resultat bei einem Kaninchen mit einer Temperatur von 40,6° C, dem am Tage vorher 0,1 g Bacterium coli in Aufschwemmung subcutan injiciert worden war.



Bei einem Versuche starb plötzlich in auffallender Weise das Fiebertier etwa eine Stunde nach der Allylamininjection (es wurden 0,05 g pro Kilo subcutan gegeben), nachdem bereits in dieser Zeit die Fiebertemperatur von 40° C bis auf 39° C herabgesunken war. Ein Lungenbefund fehlte hier; jedenfalls, weil der Exitus erfolgte, bevor die sonst stets auftretende Dyspnoe eingesetzt hatte.

Als sozusagen therapeutische Dosis wurden bei einem Fiebertier, das vier Stunden vorher 0,1 g Bact. coli erhalten hatte und eine Temperatur von 40,6° C aufwies, 0,03 g pro Kilo Allylamin subcutan verabfolgt. Im Verlaufe des ersten Tages fiel die Temperatur von 40,6° C bis auf 39,4° C, wobei sich eine mässige Beschleunigung der Atmung bemerkbar machte.

Am zweiten Tage wurde 38,5° C gemessen,
am dritten " " 36,5° C "
am vierten " " 35,7° C "

Am Abend dieses Tages ging das Tier zugrunde. Die Section zeigte in schöner Weise die wiederholt erwähnten Veränderungen an den Lungen. Hierfür dürfte mit einiger Wahrscheinlichkeit der recht protrahierte Verlauf der Vergiftung als Ursache in Frage kommen.

Diese Versuche an Fiebertieren sprechen für unsere oben ausgesprochene Vermutung, dass das Allylamin vor allem die *nervösen Centren* in der *Medulla oblongata* beeinflusst.

So ist es auch zu erklären, wenn, wie weitere Versuche ergaben, Injectionen von *β-Tetrahydronaphthylamin* nicht imstande waren, den durch das Allylamin verursachten Temperatursturz hintenan zu halten, mochte es auf der Höhe der Allylaminwirkung oder von vornherein gegeben werden.

Ich benutzte eine β-Tetrahydronaphthylaminlösung, von der beim Kaninchen Dosen von 2 ccm pro Kilo gegeben stets innerhalb von 1 bis $1^1/_2$ Stunde die Körpertemperatur um 1—2° C ansteigen liess, dabei aber von den Tieren noch gut vertragen wurde.

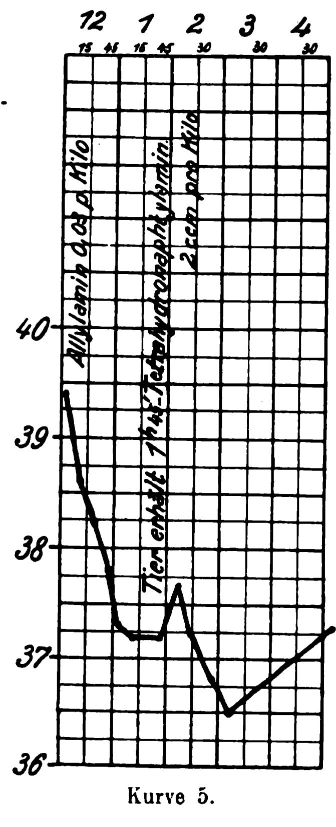
16. Kaninchen, Gewicht 1900 g, Temp. 39,4° C erhält um 12 Uhr: Injection von 0,03 g pro Kilo Allylamin subcutan (es wurden mit Absicht noch gerade mit dem Leben verträgliche Dosen gegeben). (s. Kurve 5).

Nach Verlauf von $1^3/_4$ Stunden haben wir bei einer Temperatur von 37,2° C und einer Beschleunigung der Atmung um das Doppelte eine deutliche Allylaminwirkung.

1 Uhr 45 Min.: Temp. 37,2° C, Atmung 160 pro Min. Es werden jetzt von dem oben in seiner Wirkung beschriebenen β-Tetrahydronaphthylamin 2 ccm pro Kilo subcutan injiciert.

Es trat für die Folge keine wesentliche Aenderung ein. Das Kaninchen blieb dauernd mit gespreizten paretischen Extremitäten auf dem Bauche liegen. Die Wirkung des Tetrahydronaphthylamins machte sich nur ganz vorübergehend durch eine leichte Temperatursteigerung um 0,5° C bemerkbar, darauf sank die Körperwärme gemäss den früheren Erfahrungen, höchstens etwas langsamer als sonst, wieder weiter abwärts bis auf 36,5° C, wie aus umstehender Kurve ersichtlich.





Kurve 5.

2 Uhr	— Min:	Temp.	37,5° C
2 „	15 „	„	37,2° C
2 „	30 „	„	37,0° C
2 „	45 „	„	36,7° C
3 „	— „	„	36,5° C
5 „	— „	„	37,5° C

Das Tier erholt sich, wie bereits die letzte Messung erwarten liess, im Laufe des Tages; macht am nächsten bei einer Temperatur von 39,1° C einen völlig normalen Eindruck.

Von einer antagonistischen Wirkung des β-Tetrahydronaphthylamins gegenüber dem Allylamin kann also nicht die Rede sein. Dies bestätigen auch weitere Versuche, bei denen oft erst das Allylamin auf der Höhe der Wirkung des β-Tetrahydronaphthylamins gegeben wurde.

Bei den Sectionen waren auch hier in allen Fällen die Lungenbefunde deutlich ausgeprägt.

Gelingt es mit Hilfe rein mechanischer Massnahmen den Temperaturabfall zu verhindern? Zu diesem Zwecke wurden die Tiere nach der Vergiftung bei höheren Temperaturen im Thermostaten gehalten.

17. Es wurden zunächst neben einem normalen Controlltiere solche mit einer Dosis 0,05 g Allylamin pro Kilo vergiftete bei einer ständigen Temperatur von 38° C gehalten.

12 Uhr: Injection von 0,05 g Allylamin pro Kilo subcutan.

	Allylamintier:	Controlltier:
12 Uhr 15 Min.:	Temp. 39,3° C	Temp. 39,2° C
12 „ 45 „	„ 39,2° C Atmung 180 pro Min. Tier liegt mit paretischen ausgestreckten Extremitäten da. Deutliche Dyspnoe. Atmung vollzieht sich unter Zuhilfenahme sämtlicher Hilfsatemmuskeln.	„ 39,6° C Atmung 160 Tier nimmt ganz normale Haltung ein. Keine Spur von einer Orthopnoe, nur beschleunigtes Atmen.
1 Uhr — Min.:	Temp. 39,2° C Atmung 200	Temp. 39,6° C Atmung 210
1 „ 30 „	Temp. 39,1° C Atmung 180	Temp. 39,6° C Atmung 240
2 „ — „	Temp. 39,1° C Atmung 100	Temp. 39,5° C Atmung 240
2 „ 10 „	Exitus. Temp. 39,0° C (post mortem).	

Bei diesem Versuche ist von einem Temperatursturz nichts zu bemerken, dagegen treten die Atemphänomene recht deutlich hervor und besonders ist die Atemverlangsamung in der zweiten Hälfte des Ver-

suches im Gegensatz zu der starken Wärmedyspnoe des Vergleichstieres beachtenswert Ferner sei hervorgehoben, dass das Controlltier eine höhere Temperatur als zu Beginn annimmt und diese während des ganzen Versuches beibehält, während sich beim Allylamintier trotz der constanten Wärme des Thermostaten ein wenn auch geringes Absinken bemerkbar macht.

Ein zweiter ganz entsprechender Versuch brachte ein gleiches Ergebnis. Auch hier nach wenigen Minuten Dyspnoe, die sich bis zur Orthopnoe steigert und bis kurz vor dem Tode andauert, der nach 2 Stunden erfolgte. Das Controlltier bekam nur die bereits bekannte Wärmedyspnoe.

Die Section ergab bei dem zum Vergleich getöteten Controlltier einen völlig normalen Lungenbefund, insbesondere kein Exsudat in der Pleurahöhle; dagegen fand sich bei beiden Allylamintieren, die im Thermostaten gehalten worden waren, ein beiderseitiger Hydrothorax. Es wurden im ersten Falle 20 ccm, im zweiten 10 ccm wasserhelles, nicht hämorrhagisches, beim Stehen leicht gerinnendes Exsudat gefunden. In beiden Fällen waren auch die Lungen stark vergrössert, ödematös und hochgradig hyperämisch.

Es war also, wie eigentlich zu erwarten, gelungen, den sonst sicheren Temperatursturz zu verhindern. Auf den Ablauf der Vergiftung hatte dies aber nicht den geringsten Einfluss. Im Gegenteil, bei Versuchen mit kleineren Dosen zeigte sich, dass das Verweilen im Thermostaten schädlich wirkte, auch wenn dieser auf eine niedrigere Temperatur eingestellt war.

Zu Vergleichszwecken wurden zwei Kaninchen mit einer Dosis von 0,03 g Allylamin pro Kilo vergiftet. Das eine wurde constant bei einer Thermostatentemperatur von 32° C gehalten, das andere bei Zimmertemperatur beobachtet (18° C).

18.	1. Thermostatentier.	2. Vergleichstier.
2 Uhr 45 Min.:	Temp. 39,4° C	Temp. 39,3° C
Injectionen von 0,03 g Allylamin pro Kilo subcutan.		
3 Uhr 15 Min.:	Temp. 39,0° C	Temp. 38,8° C
3 „ 45 „ :	„ 38,5° C	„ 37,3° C
4 „ 15 „ :	„ 38,0° C	„ 36,6° C.

Bei beiden Tieren zeigte sich die bekannte Dyspnoe-Orthopnoe (etwa 200 Atemzüge pro Minute). Beide liegen auf der Seite, machen einen schwerkranken Eindruck, während ein drittes zum Vergleich im Thermostaten befindliches nicht vergiftetes Tier, abgesehen von der Wärmedyspnoe durchaus normal erscheint.

	1. Thermostatentier.	2. Controlltier.
5 Uhr 30 Min.:	Temp. 37,5° C	Temp. 34,8° C
6 „ 15 „ :	„ 37,3° C	„ 34,2° C
7 „ 15 „ :	„ 37,0° C	„ 33,5° C.

Am nächsten Morgen wurden beide Tiere tot aufgefunden.

Bei der Section fällt wiederum bei dem Thermostatentiere ein beiderseitiges gerinnbares Exsudat in den Pleurahöhlen auf, das bei dem zweiten



Tiere vollständig fehlt. Bei beiden Tieren fand ich auch hier den stets wiederkehrenden Lungenbefund sehr schön ausgeprägt.

In dem folgenden Versuche wurden noch kleinere Dosen gegeben. Zwei Kaninchen erhielten 0,02 g Allylamin pro Kilo subcutan. Das eine von ihnen wurde sofort in einen Thermostaten von einer constanten Temperatur von 32,8° C gebracht. Bei beiden machte sich ein Sinken der Temperatur von 39,2° C bis 38,0° C fast in gleicher Weise bemerkbar. Im weiteren Verlaufe des Versuchs fiel mir auf, dass sich das bei Zimmerwärme gehaltene Tier schon nach wenigen Stunden wieder erholt hatte und noch an demselben Nachmittage seine normale Temperatur von 39,2° C wieder erreichte, ebenso an den folgenden Tagen einen ganz normalen Eindruck machte. Dagegen wurden am Tage nach der Vergiftung am Thermostatentier nur 38,0° gemessen; trotzdem die Temperatur des Wärmeschrankes dauernd auf 32° gehalten wurde, ging das Tier sogar an diesem Tage noch ein. Die Section ergab den typischen Lungenbefund, den beiderseitigen Hydrothorax. Zum Vergleich wurde das Controlltier, das sich inzwischen völlig erholt hatte, getötet. Hier fehlte der Lungenbefund vollständig, ebensowenig fand sich ein Exsudat.

Aus den geschilderten Versuchen ergibt sich die Tatsache, dass eine erhöhte Aussentemperatur, trotzdem dadurch eine beträchtliche Wärmeabgabe verhindert wurde, das Allylamin in seiner tödlichen Wirkung nicht beeinträchtigt, sondern vielmehr fördert (es ist dies vielleicht der andauernden Wärmedyspnoe, die bei dieser Versuchsanordnung noch hinzutritt, zuzuschreiben).

Ueberblickt man die letzten Versuche, so ergibt sich, dass erstens durch Erschwerung der Wärmeabgabe der typische Wärmesturz aufzuheben ist, was wohl dafür spricht, dass Dilatation der peripheren Gefässe, weniger Stoffwechselveränderungen die Ursache des Absinkens der Temperatur ist. Centrale Erregung der Wärmecentra durch Gifte, ferner die directe Constriction der peripheren Gefässe nach Tetrahydronaphtalamin wird durch Allylamin überwunden: was ebenfalls für eine starke Gefässwirkung — sei sie nun primär oder secundär peripher — unseres Körpers spricht. Soweit es überhaupt möglich ist, ohne Kenntnis des Gesamtumsatzes eine Vorstellung über den Temperatursturz zu äussern, so spricht Vieles für seine centrale Auslösung.

Dass in unserem Fall nicht ein Shock durch die peripherreizende Substanz temperaturherabsetzend wirkt, widerlegten eine Reihe eigener Versuche mit subcutanen Injectionen wässriger Senfölsuspensionen, die überhaupt keine messbare Aenderung der Temperatur ergaben.

Da das Hauptphänomen der Allylamindarreichung, wie beim anaphylaktischen Insult, aus Temperatursturz und Lungenveränderungen besteht, so habe ich auch Versuche mit wiederholten, aber zeitlich weit auseinanderliegenden Injectionen gemacht.

Bei mittleren, nicht tödlichen Dosen Allylamin habe ich häufig beobachtet, dass die Temperatur auch am nächstfolgenden Tage noch deutlich unter der normalen Höhe blieb und diese erst am 3. oder 4. Tage wieder erreichte. Diese anscheinend lange Dauer der Wirkung legte es



auch nahe, nachzusehen, wie die Tiere sich bei Wiederholung der Injectionen verhielten. Die Resultate, die ich erhielt, waren nicht immer deutlich. In dem folgenden Versuch war jedoch eher eine Gewöhnung und keine Ueberempfindlichkeit eingetreten.

19. Es rief zunächst eine Injection von 0,03 g Allylamin pro Kilo subcutan einen Temperaturabfall von 39,5° C bis auf 37,1° C hervor. Bei der nach 8 Tagen wiederholten Injection mit gleichhoher Dosis zeigte sich keine messbare Temperaturschwankung, ebensowenig war dies nach einer abermaligen Gabe von 0,03 g pro Kilo 6 weitere Tage später der Fall.

Versuchte ich jedoch mehrere Tage nach der ersten Injection kleinerer Dosen eine sicher tödliche, so ging das Tier in der gewohnten Zeit unter den bekannten Erscheinungen zugrunde.

Unerwähnt blieben bisher Versuche an Meerschweinchen, da diese Tiere wider Erwarten bei entsprechenden Dosen fast gar keine Veränderungen zeigten. Erst Injectionen von 0,1 g pro Kilo riefen, aber auch nur angedeutet, die bei den anderen Tieren so schön zu beobachtenden Atemphänomene und einen sich über bedeutend längere Zeit als geschildert hinstreckenden Temperaturabfall hervor, der schliesslich zum Exitus führte.

20. Meerschweinchen, Gewicht 360 g, Temp. 37,8° C. 4 Uhr 45 Min. nachm.: Injection von 0,1 g Allylamin pro Kilo subcutan. 5 Uhr 45 Min.: Temp. 37,2° C. Atmung bleibt dauernd unverändert. 7 Uhr abends Temp. 36,6° C. Am folgenden Tage: 3 Uhr nachm. Temp. 33,4° C, 5 Uhr Exitus. Die sofort angestellte Section ergab mässige Hyperämie in beiden Oberlappen.

Es erübrigt sich noch, auf die bei den einzelnen Versuchen bereits erwähnten pathologischen Befunde bei den Sectionen einzugehen.

In allen Fällen, in denen die Versuchstiere sichtlich an der geschilderten Wirkung des Allylamins zugrunde gingen, zeigte sich eine starke, höchst auffallende Hyperämie der gesamten Lunge, die um so schöner hervorzutreten schien, je länger bei gut wirksamer Dosis der Vergiftungsprocess angedauert hatte. Dabei war ein mehr oder minder ausgeprägtes Oedem unverkennbar (s. Taf. XIV). Besonders schön waren die Befunde bei den im Wärmeschrank gehaltenen Tieren Hier tritt noch der erwähnte beiderseitige Hydrothorax hinzu.

Im mikroskopischen Bilde zeigt sich eine gewaltige Hyperämie der gesamten Lunge. Die Capillaren sind stark erweitert und prall mit Blut angefüllt. Die Wandung ist stellenweise gesprengt. Wir haben deutliche Blutungen in den Gewebssepten; auch in den Alveolen finden sich an den verschiedensten Stellen zahlreiche rote Blutkörperchen. Die Alveolen selbst erscheinen stark erweitert, die trennenden Septen sind stellenweise zerrissen. An einigen Stellen erscheinen die Epithelzellen deutlich desquamiert und sind im Innern der Alveolen unter den roten Blutkörperchen vermischt anzutreffen. Das Ganze erklärt uns die Reizung der Lunge, deren Anblick schon makroskopisch durch die gewaltige Hyperämie, wie bereits erwähnt, auffallend ist. Diese Wirkung ist bestimmt auf unverändertes Allylaminsalz zu beziehen, da eine Exhalation der freien Allylbase desselben nicht nachweisbar war.

Das Herz ist maximal dilatiert, vollständig mit dunklen Cruormassen angefüllt. Ventrikel und Vorhöfe sind dabei in gleicher Weise beteiligt.

Die Gefässe, besonders des Unterhautzellgewebes und des Mesenteriums sind stark erweitert, von auffallend dunkler Farbe.

Der Darm[1]) zeigte sich in den meisten Versuchen fast vollständig leer, nur mässige Mengen von zähem, gelblichem Schleim mit ganz vereinzelten Kotresten wurden angetroffen.

Leber und Nieren waren stets ohne Befund; der Urin stets frei von Eiweiss und Zucker, wie in zahlreichen Versuchen festgestellt werden konnte.

Das Blutbild ergab mikroskopisch nichts Besonderes. Von einer Hämolyse war nichts zu bemerken, wie auch diese in vitro vollständig ausblieb. Auch spectroskopisch ergab sich kein Anhaltspunkt für Veränderungen im Blute der Versuchstiere.

III.

Allylformiat: $HCOOC_3H_5$.

Als nächstes Präparat untersuchte ich das Allylformiat [Präparat von Schering[2])]. Es wurden anfangs gleichhohe Dosen wie bei den Allylaminversuchen subcutan verabfolgt. Hierbei erwies sich auch dieser Körper als stark wirksam, aber in ganz anderer Richtung als das Amin.

Die oben geschilderte Atembeschleunigung sowie der schnelle Temperaturabsturz traten bei diesen Dosen zurück oder waren nur schwach angedeutet. Die Tiere gingen nach der Injection nicht schnell ein, sondern lebten je nach der Dosis einen bis mehrere Tage. Die Temperaturkurve sank dabei langsam ab bis zum Tode, wie bei allen schweren Vergiftungen.

Sehr auffallend dagegen waren Symptome von seiten der Nieren und Leber. Bereits am Tage nach der Vergiftung, ja mitunter schon an demselben, trat Eiweiss und eigenartiger, braungelber Farbstoff im Urin auf, in dem vielleicht Vorstufen des Gallenfarbstoffs vorlagen. Die Tiere bekamen hartnäckigen Durchfall und frassen nicht, machten einen schwerkranken Eindruck. Ferner sah man mehr oder weniger ausgeprägt in allen Versuchen am 2.—3. Tage der Vergiftung eine mit der Zeit immer deutlicher werdende gelbliche Verfärbung[3]) der Conjunctivae bulbi, die oft von einem ausgesprochenen Icterus der Haut des subcutanen Bindegewebes und der inneren Organe begleitet war.

Aus zahlreichen, in gänzlich ähnlicher Weise verlaufenen Versuchen sei folgender herausgegriffen:

---

1) Auf die bereits oben S. 324 erwähnten abweichenden Befunde bei den Versuchen mit Hunden sei nochmals hingewiesen.

2) Chem. Centralbl. 1913. Bd. II. S. 920.

3) Im Zusammenhang hiermit möchte ich erwähnen, dass Heffter in einem Falle von einer subcutanen Injection von 1 ccm Safrol, dem Allyl-3,4-brenzcatechinmethylenäther $(CH_2\!\!<\!\begin{smallmatrix}O\,(3)\\O\,(4)\end{smallmatrix} . C_6H_3 . CH_2 . CH : CH_2)$ beim Kaninchen neben den sonst von ihm beobachteten Vergiftungen der Leber und Nieren einen auffallenden Icterus erzielte.



21. Kaninchen, Gewicht 2100 g, Temp. 39,4° C., erhält am 12.5. 4 Uhr 45 Min. nachm. eine Injection von 0,05 g Allylformiat pro Kilo subcutan.

	5 Uhr;	Temp. 39,4° C.
	6 „ :	„ 38,6° C.
13. 5.	3 „ nachm.:	„ 38,4° C.

Urin ist sehr dickflüssig, mit Beimengungen von gallertig-schleimigen Massen, dabei braungelb, eiweisshaltig. Starker Durchfall.

14. 5. 3 Uhr nachm: Temp. 37,6° C. Urin enthält reichlich Eiweiss und Gallenfarbstoff. Die Conjunctivae bulbi sind gelblich verfärbt, die Haut hat einen schwach braungelben Schimmer, der an den weniger behaarten Stellen deutlich hervortritt.

15. 5. 1 Uhr nachm.: Seit 24 Stunden hat das Tier keinen Kot und Urin gelassen; es ist äusserst schwach, liegt kraftlos auf der Seite, schnappt nach Luft. Die Atmung ist stark verlangsamt. Der Icterus hat seit dem Tage vorher noch zugenommen. 1 Uhr 20 Min. Exitus.

Section (sofort): Das Unterhautzellgewebe sowie sämtliche Organe des Tieres sind stark gelblich-braun verfärbt. Sehr deutliche Gefässzeichnung des Unterhautzellgewebes, des Netzes sowie des Darmes. Icterische Verfärbung des Fettgewebes, der Knorpel, besonders des Netzes.

In der freien Bauchhöhle findet sich in geringen Mengen ein dunkles hämorrhagisches Exsudat, das ebenfalls diesen braunen Farbstoff enthält.

Die Lunge zeigt eine mässige Hyperämie, besonders an den Randpartien, sonst o. B. Im Pleuraraum keine Flüssigkeit.

Das Herz ist prall mit schwarzen Cruormassen angefüllt, stark dilatiert, sonst ohne Befund.

Die Leber ist schwer verändert, im ganzen braunrot verfärbt, dabei äusserst blutreich. Ausgeprägte Muskatnussleber mit fein verteilter hellgelber Felderung.

Die Gallenblase ist prall gefüllt mit einer zähen, dunkel braunroten, mit schmutzig-grünem Farbenton versetzten Flüssigkeit.

Die Niere ist im ganzen, besonders in der Grenzschicht stark hyperämisch, von eigenartig brauner Färbung. Die Rindensubstanz ist fein gestichelt, im Längsschnitt von radiär verlaufenden hellen Streifen durchsetzt.

Der Darm ist in seiner gesamten Ausdehnung leer, nur ganz vereinzelt trifft man geringe wasserhelle Schleimmassen. Im Dünndarm finden sich zahlreiche punktförmige Hämorrhagien.

Am Halse fällt ein derbes Infiltrat auf, aus dem nach Incision eine klare, gelblich-braun gefärbte Flüssigkeit abtropft. Von der Injectionsstelle aus, die, zwischen beiden Schulterblättern gelegen, keine bemerkenswerten Veränderungen aufweist, ist also das Allylformiat nach den unteren Teilen des Halses gedrungen und hat hier diese Gewebsreizung verursacht.

Entsprechend dem schon makroskopisch auffallenden Aussehen der inneren Organe zeigte die mikroskopische Untersuchung in zahlreichen Paraffinschnitten ganz eigenartige Befunde, die ich der Güte des im September vor dem Feinde gefallenen Privatdocenten Dr. Stumpf verdanke.

Das mikroskopische Bild der Leber ist infolge ausgedehnter Blutungen „ein ungemein buntes. Die Blutungen finden sich durchweg in der Peripherie des Leberläppchens und bilden hier breite Strassen, die sich vielfach miteinander verbinden.“

„Fassen wir ein einzelnes Leberläppchen ins Auge, so sehen wir hier die der Vena centralis benachbarten Leberzellbalken wohl erhalten, aber schon in den mittleren Partien des Läppchens ist in einzelnen

Zellen das Protoplasma aufgehellt, von Vacuolen durchsetzt, ebenso sind die Kerne mehr oder weniger geschädigt. Je weiter man in die Randpartien kommt, um so mehr häufen sich solche, oft gruppenweise beieinanderliegende Zellnekrosen, bis man schliesslich in die total nekrotische Randzone gelangt, in der sich zwischen den sich nur noch schwach färbenden Leberzellresten grosse Massen von gut erhaltenen roten Blutkörperchen finden. Wo die durchbluteten Bezirke an die noch mehr oder weniger erhaltenen Läppchenteile anstossen, finden sich die Protoplasmareste der nekrotischen Leberzellen vielfach mit Kalk inkrustiert."

„Die grösseren und kleineren Gallengänge zeigen kaum Veränderungen. Dagegen sieht man das in ihrer Umgebung liegende Bindegewebe stellenweise deutlich vermehrt und kleinzellig infiltriert. Wo dies der Fall ist, zeigen sich in diesem Bindegewebe in manchen Gebieten lebhafte Gallengangswucherungen, welche in Form solider Schläuche oder als einschichtige, drüsenähnliche Bildungen das Gewebe durchsetzen."

„Eine Färbung mit Sudan ergibt, dass in den erhaltenen Leberzellen kein Fett vorhanden ist. In derjenigen Zone, die die erwähnte Verkalkung der Zellreste zeigt, sieht man dagegen auch vereinzelte Fetteinlagerungen in den zugrundegehenden Leberzellen. Reichlicher findet sich Fett an einigen Stellen des interacinösen Bindegewebes."

„Niere: In sehr vielen gewundenen Kanälchen finden sich hyaline Cylinder. Auch in den Glomeruluskapseln sieht man an vielen Stellen Exsudatmassen angehäuft.

Oft sind ferner die Epithelien der gewundenen Kanälchen bis zur völligen Nekrose geschädigt. Die nekrotischen Zellen haben an verschiedenen Stellen Kalk aufgenommen. Diese verkalkten Bezirke liegen in ziemlich regelmässigen Abständen voneinander in der Rinde nahe der Grenze zwischen Rinde und Mark. Die Sudanfärbung ergibt keine Verfettung."

„Lunge: Die Capillaren sind erweitert und prall mit Blut gefüllt. In den zum Teil erweiterten Alveolen trifft man an verschiedenen Stellen rote Blutkörperchen und degenerierte Epithelzellen an. Ebenso finden sich im perivasculären Bindegewebe, wenn auch seltener, deutliche Blutungen."

„Fassen wir das Untersuchungsergebnis kurz zusammen, so sehen wir in der Leber eine von der Peripherie nach der Mitte der Acini fortschreitende Nekrose der Leberzellen mit einer Verkalkung zahlreicher untergehender Protoplasmareste in den Gebieten, in welchen die total nekrotischen Partien an solche angrenzen, die weniger ausgedehnte Nekrosen aufweisen. Zwischen den zugrunde gegangenen peripheren Teilen der Acini finden sich ausgedehnte frische Blutungen. Das interacinöse Bindegewebe ist stellenweise vermehrt, kleinzellig infiltriert und zeigt ausgedehnte Gallengangswucherungen. Es handelt sich somit um eine acute Nekrose bestimmter Azinusgebiete mit gleichzeitigen Blutungen und reparatorischen Vorgängen an den Gallengängen."

„Die Veränderungen an den Nieren sind als eine acute parenchymatöse Degeneration mit teilweiser Verkalkung zu bezeichnen."

„An den Lungen ist eine starke Hyperämie bemerkenswert, die stellenweise zu Blutungen geführt hat."



Wiesen schon die schweren Veränderungen an der Leber, sowie der im Urin auftretende Gallenfarbstoff darauf hin, dass es sich bei diesen Vergiftungen um einen primär hepatogenen Icterus handelt, so konnte diese Vermutung durch genaue vor und nach der Injection wiederholte Blutkörperzählungen bestätigt werden, die niemals bemerkenswerte Unterschiede in den Mengenverhältnissen der roten Blutkörperchen zeigten. Ein hämatogener Ursprung des Icterus ist somit auszuschliessen, zumal im mikroskopischen Bilde auch die Gestalt und Färbung der Blutkörperchen vollständig normal zu nennen war, mithin eine Hämolyse ebenfalls entfällt.

Wie beim lebenden Tiere keine Hämolyse festgestellt werden konnte, so löst auch in vitro das Allylformiat, wie ich mich durch mehrere Versuche überzeugen konnte, die roten Blutkörperchen des Kaninchens nicht auf.

Mit Rücksicht auf die Angabe von Tallqvist und Faust, wonach acrylsaures Natron[1]), also eine Substanz, die oxydativ aus dem Allylformiat entstehen könnte, hämolysiere, machte ich mit einem reinen aus Jodpropionsäure dargestellten Präparat nachfolgenden Versuch:

22. Es wurden je 1 ccm physiologische Kochsalzlösung mit 1 Tropfen normalem Kaninchenblut vermischt und davon zu

Probe Nr.	I:	2	Tropfen einer	2,5	proc. Lösung acrylsauren Natrons getan.
„	„ II:	5	„ „	2,5	„ „ „ „ „
„	„ III:	10	„ „	2,5	„ „ „ „ „

Probe Nr. IV diente zur Controlle.

Alle 4 Proben, bei Zimmertemperatur gehalten, blieben unverändert, eine Hämolyse blieb also aus. Es war dies übrigens auch der Fall, wenn man concentriertere Lösung benutzte.

Die oben erwähnten Wirkungen des Allylformiats zeigten sich ebenfalls deutlich bei Versuchen an Hunden. Hier traten vor allem die heftigen Reizungserscheinungen von seiten des Verdauungstractus in den Vordergrund.

Schon wenige Minuten nach der Injection von 0,05 g Allylformiat pro Kilo (subcutan) stellte sich wiederholt heftiges Erbrechen und starker Durchfall ein. Atembeschleunigung und bemerkenswerte Temperaturschwankungen wurden hier nicht beobachtet.

Das bisher geschilderte eigenartige Vergiftungsbild mit den beschriebenen schweren Organstörungen und Icterus trat, wie Versuche mit höherer Dosierung lehrten, nur dann ein, wenn ich gerade eben letalwirkende Dosen eingespritzt hatte. Wurden diese bedeutend überschritten, so ging die Vergiftung in viel kürzerer Zeit von statten und das Bild ähnelte mehr dem bei Vergiftung mit Allylamin beobachteten. In diesen Fällen fehlte der Icterus vollständig, auch von einer Schädigung der Niere war nichts zu bemerken. Dagegen zeigten sich bei diesem acuten Verlaufe die uns von den Versuchen mit Allylamin bekannten Phänomene von seiten der Atmung und der Temperatur. Auch hier zunächst eine

1) Das Präparat wurde von Fräulein Dr. Rawicz nach den Angaben Moureu's, Berl. Ber., Bd. 29, Ref. S. 777, dargestellt.

starke Atembeschleunigung, die sich bis zur Dyspnoe, ja bis zur ausgesprochenen Orthopnoe steigert, darauf allmählich wieder langsam abfällt, bis der Atemstillstand und damit der Exitus eintritt. Auch hier der unmittelbar nach der Injection einsetzende merkwürdige Temperatursturz, der nach wenigen Stunden schon abnorme Tiefen erreicht.

23. Kaninchen, 1800 g Gewicht, Temp. 39,3° C, Atmung.

4 Uhr 30 Min. Injection von 0,2 g Allylformiat pro Kilo subcutan.

5 Uhr Temp. 37,1° C, Atmung 160. Nasenflügelatmen, Flankenatmen, Mitbewegungen des Kopfes und des ganzen Körpers. Deutliche Dyspnoe-Orthopnoe.

5 Uhr 30 Min. Temp. 35,3° C, Atmung 100. Pupillen maximal verengt. Conjunctivalreflex kräftig.

6 Uhr Temp. 34,4° C.

6 Uhr 15 Min. Temp. 33,7° C, Atmung fast gleich 0. Conjunctivalreflex fehlt jetzt. Tier befindet sich in der Agonie. Es treten jetzt starke Zuckungen der Extremitäten auf, die zeitweise das Bild wirklicher Krämpfe zeigen.

6 Uhr 20 Min. Das Tier wird in der Agonie getötet.

Die sofort ausgeführte Section ergibt: Lungen: stark hyperämisch. Nieren: auffallend blutreich, sonst völlig ohne Befund. Leber: sehr blutreich, leicht gefeldert.

IV.

Weitere Allylverbindungen.

Während also Vinylamin (früher als $CH_2:CH.NH_2$ jetzt als $CH_2.CH_2.NH$ aufgefasst) nach den Erfahrungen Ehrlichs und Levaditis vorwiegend auf die Nierenpapille wirkt, schädigt das homologe Allylamin $CH_2:CH.CH_2.NH_2$ die Organe nicht wesentlich, hingegen das Formiat vorwiegend die Leber. Allylsenföl $SN.C_3H_5$ wiederum bedingt in toxischen Dosen nach Paul Meyer Erbrechen, Gastroenteritis, Nephritis, „eine Entzündung oder Nekrose von Leberzellen wurde nicht beobachtet".

Allylalkohol.

Als nächstes der von mir untersuchten Präparate ist der Allylalkohol, C_3H_5OH, zu erwähnen. Ueber seine Wirkungen auf die Secretion, auf den Blutdruck und die Gefässe, sowie besonders auf die Niere fand ich bereits in der Arbeit von Miessner (1891) genauere Angaben, die ich durch meine Versuche bestätigen kann. Hinzufügen möchte ich nur, dass ich auch nach subcutanen Injectionen des Allylalkohols bei genauerer Messung einen deutlichen Temperaturabfall beobachten konnte, der sich bei dem protrahierteren Verlaufe dieser Vergiftung auf mehrere Tage erstreckte.

24. Kaninchen, 2200 g Gewicht, Temp. 39,1° C.

17. 12. 5 Uhr Injection von 0,05 g Allylalkohol pro Kilo subcutan.

6 Uhr	Temp. 38,6° C.
7 „	„ 37,8° C.

An der Atmung und Herztätigkeit keine merkbaren Veränderungen.

18. 12. 1 Uhr mittags Temp. 37,0° C. Im Urin reichlich Albumen. Stark diarrhoische Stuhlentleerungen. Am Hals befindet sich eine etwa kleinapfelgrosse Geschwulst infolge des Reizes, den die Injectionsflüssigkeit verursachte.



5 Uhr nachm. Temp. 36,5° C. Am gesamten Körper zeigen sich dauernd feine fibrilläre Muskelzuckungen. Die Kiefer sind fest aufeinander gepresst, deutlicher Trismus. Trotzdem das Tier jetzt von 5 Uhr bis 6 Uhr in einem Thermostaten bei einer constanten Wärme von 30° C gehalten wird, erholt es sich nicht.

6 Uhr Temp. 36,3° C. Die Paresen haben zugenommen, Tier ist jetzt vollständig gelähmt, liegt kraftlos auf der Seite. Atmung ist sehr langsam, Herztätigkeit kaum hörbar.

6 Uhr 45 Min. Exitus.

Die sofortige Section ergab: An der unteren Halsseite in dem subcutanen Gewebe befindet sich ein sulziges Exsudat mit dazwischen gelagerten zahlreichen Gasbläschen nach Art eines Luftemphysems. Es handelt sich um eine Nebenerscheinung, die mehr oder weniger bei allen Versuchen mit Allylalkohol in der Nähe der Injectionsstelle anzutreffen war und die ebenfalls auf die stark lokal reizende Wirkung dieses Körpers hinweist. Die Lungen sind reichlich mit Blut gefüllt und erscheinen vergrössert. Die Leber ist ebenfalls sehr blutreich; auffallend dunkel gefärbt. Eine matte Felderung nach Art der Muskatnussleber ist stellenweise unverkennbar. Die Niere zeigt äusserlich eine zarte Stichelung, im Längsschnitt lassen sich in der Rindensubstanz zahlreiche hellergefärbte feine radiär angeordnete Streifchen erkennen, „Im mikroskopischen Bilde konnte ich nur stellenweise in Leber und Niere lokale Zellnekrosen erkennen, doch erinnerte der hier erhobene Befund an die Veränderungen, die genauer bei den mit Allylformiat vergifteten Tieren beschrieben sind“ (Stumpf).

Wie genauere Versuche bewiesen, hatte der Aufenthalt im Thermostaten für das Versuchstier den Exitus sogar beschleunigt; denn während im genannten Falle das Tier bereits am Tage nach der Injection einging, nahm sonst der Ablauf des Vergiftungsbildes längere Zeit in Anspruch. So sah ich nach subcutanen Injectionen von 0,05 g Allylalkohol pro Kilo die Versuchstiere erst am 3. oder 4. Vergiftungstage zugrunde gehen. Am zweiten Tage hatte in diesen Fällen die Temperatur meist ihren tiefsten Stand erreicht und begann wieder allmählich anzusteigen, freilich ohne jemals die Norm wieder zu erreichen. Der Exitus erfolgte bei diesem recht protrahierten Verlaufe wahrscheinlich infolge der schweren Störungen der Niere.

Bei einem Versuch mit Allylanilin ($C_6H_5.NH.C_3H_5$) sah ich am zweiten Tage nur die typischen Anilinerscheinungen auftreten (Methämoglobinurie).

Von ferner untersuchten Verbindungen des Allyls sei zunächst das Allylacetat ($CH_3COO.C_3H_5$) genannt, weil es mir, allerdings bei weit höherer Dosierung (es musste 0,1 g pro Kilo subcutan injiciert werden), gelang, einen deutlichen Temperatursturz mit demselben herbeizuführen. Die Allylessigsäure hingegen ($C_3H_5.CH_2COOH$) erwies sich zu 0,2 bei einem 2 Kilo-Kaninchen als unwirksam. Auf die grosse Flüchtigkeit des Allylsulfid $S(C_3H_5)_2$ würde ich seine Ungiftigkeit beziehen.

Wegen seiner besonders lokal reizenden Wirkung fiel mir das Allyljodid $J(C_3H_5)$ auf. Ausgedehnte hämorrhagische Infiltrationen mit gallertigen, emphysematösen Einlagerungen zeichneten die Stelle der Injection und den Weg der eingespritzten Lösung. Das Versuchstier ging nach einer Gabe von 0,1 g pro Kilo (subcutan) am 4. Tage zugrunde. Der Darm zeigte sich bei der Section stark gereizt, wie auch starke diarrhoische, oft schleimige Stuhlentleerungen bereits auf die besondere Empfindlichkeit



des Verdauungstractus gegenüber diesem Präparat während der Dauer der Vergiftung hingewiesen hatten.

Fast unschädlich auf den tierischen Organismus zeigten sich folgende Präparate, in denen der Allylrest in die Harnstoffgruppe getreten ist. Subcutane Injectionen von dem gut in Wasser löslichen Allylharnstoff $\left(CO\langle{}^{NH_2}_{NC_3H_5}\right)$ waren beim Kaninchen bei einer Dosierung von 0,1 g pro Kilo vollständig wirkungslos.

Der Diallylthioharnstoff $\left(CS\langle{}^{NHC_3H_5}_{NHC_3H_5}\right)$ sowie das Dithiosinamin[1] $\left(CS\langle{}^{NHC_3H_5}_{NHC_3H_5}\right)$, die beide im Wasser schlecht löslich sind und daher in Aufschwemmung gegeben wurden, führten bei gleicher Dosierung ebenfalls keine Veränderungen herbei. Es ist dies mit einiger Wahrscheinlichkeit dadurch zu erklären, dass der grösste Teil des Thiosinamins reactionslos in den Harn übergeht und schnell vom Körper ausgeschieden wird.

Ebenso wirkungslos erwies sich ein Präparat, das ich dem Entgegenkommen des Herrn Prof. v. Braun verdanke: das Dimethylallylamin $[CH_2:CH.CH_2N(CH_3)_2]$. Wie mehrere Versuche zeigten, vertrugen Kaninchen subcutane Injectionen dieses Körpers sogar bei Gaben von 0,25 g pro Kilo, ohne irgendwelche Symptome zu zeigen.

Das erst vor wenigen Monaten eingeführte Dial, die Diallylbarbitursäure $(C_{10}H_{12}O_3N_2)$[2], sei zum Schlusse noch genannt. Denn auch bei Versuchen mit diesem Körper fand ich, wenn auch nicht so ausgeprägt, einzelne Symptome wieder, welche bei den Vergiftungsbildern der Allylamintiere hervorgetreten waren. Neben der deutlichen, wenn auch geringen Atembeschleunigung sei vor allem das Verhalten der Körpertemperatur hervorgehoben. (Homologe Erfahrungen kann man aber auch bei der Diäthylbarbitursäure, dem Veronal, machen.)

Bei diesen Versuchen wurde das Präparat wegen seiner Unlösbarkeit in Wasser mittels Magensonde verabfolgt. Als wirksame, dabei noch gut mit dem Leben verträgliche Dosis fand ich für Kaninchen 0,12 g pro Kilo oral, während höhere Gaben in der Mehrheit der Fälle den Tod zur Folge hatten.

25. Kaninchen, Gewicht 2500 g, Temp. 39,1° C. 10 Uhr 45 Min.: 0,3 g Diallylbarbitursäure in Emulsion, per os.

11 Uhr 15 Min.: Tier liegt ruhig da, Augen geöffnet, Temp. 38,5° C,
12 „ 30 „ : Tier schläft. Temp. 38,0° C,
1 „ 30 „ : Tier schläft fest. Temp. 37,7° C.

Am folgenden Tage schläft das Tier immer noch fest. 1 Uhr mittags: Temp. 34,7° C.

Erst am 3. Versuchstage ist das Tier erwacht und macht einen durchaus normalen Eindruck. 1 Uhr mittags: Temp. 38,5° C.

---

1) Präparat der chemischen Fabrik Hoffmann, Laroche & Co. in Grenzach.

2) Präparat der Fabrik „Gesellschaft für chemische Industrie in Basel“.



Erklärung der Abbildungen auf Tafel XIV.

Das obere Bild zeigt den Farbenton einer normalen Kaninchenlunge; das untere zeigt die Lungen eines 2200 g schweren Kaninchens, das 6 Stunden nach Darreichung von 0,1 g = 0,045 Allylamin pro Kilo mit einer Temperatur von 32,8 (normal 39,4) eingegangen ist.

Literatur.

1. P. Meyer, Ueber die Wirkungen des Allylsenföls auf Leber und Niere. Virch. Arch. Bd. 180. Ref. Chem. Centralbl. 1905. Bd. 2. S. 155.
2. Henze, Versuche über das ätherische Senföl. Centralbl. f. med. Wissensch. Bd. 24.
3. Paul Ehrlich, Ueber Beziehung von chemischer Constitution, Verteilung und pharmakologischer Wirkung. Festschr. f. E. Leyden. 1902. S. 669.
4. Levaditi, Experimentelle Untersuchungen über die Nekrose der Nierenpapille. Arch. intern. d. pharmakodyn. Bd. 8. S. 59.
5. Hartmann, Das Thiosinamin und seine therapeutische Anwendung. Dissertation. Bonn 1908.
6. Königsfeld-Prausnitz, Ueber Wachstumshemmung der Mäusecarcinome durch Allylderivate. Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 50.
7. F. Kraus, Ueber Lungenödem. Diese Zeitschr. 1913. Bd. 14. S. 410.
8. Heffter, Zur Pharmakologie der Safrolgruppe. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 35. S. 344.
9. Tallqvist u. Faust, Ueber die Ursachen der Bothriocephalusanämie. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 57. S. 375.
10. Lewin, Ueber Giftwirkung des Akroleins. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 53.
11. Miessner, Ueber die Wirkung des Allylalkohols. Berliner klin. Wochenschr. 1891. Nr. 32.



XXIV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität zu Breslau
(Geh.-Rat Prof. Dr. Pohl).

Pharmakologische Untersuchung über Nor-Morphinderivate.

Von

Hertha Heimann.

(Mit 12 Kurven im Text.)

Es ist längst bekannt, dass Aenderungen im Morphinmolekül eingreifenden Einfluss auf seine pharmakologische Wirkung haben. Ich erinnere an die Entfernung des H_2O-Moleküls aus dem Morphin: das narkotisierende Morphin wandelt sich in das erregende Apomorphin. Schon die Aenderung der Methylgruppe in der Methoxygruppe im Codein macht aus einem central angreifenden Gift ein peripher angreifendes (Fränkel, Arzneimittelsynthese, Auflage III, S. 410). Und so wohnt der experimentellen Kasuistik über die Folgen jeder Aenderung auf diesem Gebiete auch ein principielles Interesse inne. Ein besonderes Interesse darf vielleicht ein Bericht über die Wirkungsänderungen beanspruchen, die durch Entmethylierung des Morphins bzw. seiner Derivate erzeugt werden. Fast alle pharmakologisch differenten Alkaloide enthalten ja eine Methylamidogruppe, und dieser ist von jeher eine erhebliche Bedeutung für die Wirksamkeit zugesprochen worden. Bisher ist nun die durch Entmethylierung erzeugte Aenderung der pharmakologischen Wirkung nur in wenigen Fällen geprüft worden. So haben P. Ehrlich[1]) und Poulsson[2]) gefunden, dass die Norcocaine, also entmethylierte Cocaine, an anästhesierender Kraft, aber auch an Toxicität die Cocaine übertreffen.

Fr. H. Carr und W. C. Reynold[3]) fanden in der Scopolia japonica, in Datura- und Duboisiaarten ein natürlich vorgebildetes Norhyoscyamin, das durch Alkali in Noratropin übergeht. Diese Körper sind nach Versuchen von P. P. Laidlow nur $^1/_8$ so wirksam wie ihre Methylverbindungen. Dass hierüber so wenig bekannt ist, lag natürlich daran, dass derartige Verbindungen chemisch nur sehr schwer zu erhalten waren, da bei den früheren Methoden der Entmethylierung das Alkaloid meist noch andere tiefgreifende Aenderungen erlitt.

J. v. Braun[4]) hat nun ein elegantes Verfahren ersonnen, durch das es leicht gelingt, am N entmethylierte Basen zu erhalten. In die entstandene NH-Gruppe lassen sich weiter willkürlich substituierende Complexe

1) Deutsche med. Wochenschr. 1891. S. 717.
2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 27. S. 301.
3) Chem. Centralbl. 1912. Bd. 2. S. 934.
4) Berl. Ber. Bd. 47. H. 12. S. 2312.



einführen, so dass eine Reihe neuer homologer Basen gewonnen werden kann. Diese sowie noch einige andere bisher nicht bekannte Morphinderivate, die zum Teil von Prof. v. Braun selbst, zum Teil nach dessen Verfahren von der chemischen Fabrik Hoffmann-Laroche dargestellt wurden, habe ich untersuchen können. Die Salze der Basen waren zumeist gut wasserlöslich.

I.

Wie es sich bei einer zur Morphinreihe gehörigen Gruppe von selbst versteht, richtete ich mein Augenmerk zunächst auf die Beeinflussung der Atmung durch die einzelnen Präparate. Ausserdem wurde stets noch auf etwaige allgemeine narkotische Wirkung und Beeinflussung der Circulation geachtet.

Ferner habe ich, trotzdem nach den Feststellungen in der Literatur (Magnus, Meissner) das Morphin nur relativ geringe Wirkung auf den isolierten Darm besitzt, die meisten Präparate auch in dieser Richtung untersucht. Bei einigen Substanzen, die sich mir als sehr wirksam erwiesen, stellte ich noch einige Versuche darüber an, ob sie auch als „Fiebernarkotika" anzusprechen seien.

Die Methodik war die allgemein übliche. Die Beeinflussung der Atmung wurde teils am intacten Tiere — Uebertragung der Atemexcursionen durch einen Pneumographen —, teils am tracheotomierten Tiere mit Hilfe einer Mareyschen Trommel graphisch dargestellt. In einigen Versuchen konnte ich mich mit einer einfachen Zählung der Atemzüge begnügen. Zur Feststellung der allgemein narkotischen Wirkung wurden ausser am Kaninchen auch an anderen Species: Frosch, Hund, Katze, Versuche angestellt.

Die von mir untersuchten Präparate lassen sich ordnen in:

1. Derivate des Morphins,
2. „ „ Codeins,
3. „ „ Apomorphins.

Das erste Präparat war der Körper

1) $$C_{16}H_{14}O \begin{cases} NH \\ OH \\ OH, \end{cases}$$

der also als **Normorphin** zu bezeichnen ist.

Schon der erste Versuch[1]) zeigte, dass die charakteristische Morphinwirkung: Verminderung der Erregbarkeit des Atemcentrums und Allgemeinnarkose, durch die Entmethylierung teilweise verloren gegangen ist. Für die Abschwächung der Allgemeinnarkose führe ich folgendes Beispiel an:

Normorphin, 23. 1. 14. Kaninchen, 1700 g.

5 Uhr 10 Min. Resp. 11/10 Sec.
5 „ 32 „ 2 ccm = 0,028 g intravenös.
5 „ 45 „ Keine Erscheinungen. Resp. 15/10 Sec., Rect.-Temp. 39,3°.
5 „ 50 „ Die gleiche Menge Morph. hydrochl. intravenös.

1) Hier führe ich stets nur einen typischen Versuch an; eine grössere Anzahl davon ist im Anhang zusammengestellt.

5 Uhr 51 Min.	Der Kopf sinkt zur Unterlage, die Augen werden geschlossen; Tier paretisch, verharrt in jeder Lage.
6 „ — „	Ganz schlaff, liegt auf dem Bauch. Augen offen. Rect.-Temp. 38,5°.

Auch bei grösseren Dosen, 0,06—0,08 g Normorphin intravenös, war am Kaninchen keine typische Allgemeinnarkose zu erkennen. Am Frosch war nach einer Dosis, die vom Morphin den bekannten Krampfzustand erzeugt (0,04 g), keine wesentliche Wirkung zu sehen. Am Hund war eine, wenn auch schwache und relativ rasch vorübergehende Morphinwirkung nicht zu verkennen.

Versuch vom 27. 2. 14. Weisser Hund, 5 kg.

	Resp. 28/60 Sec., Puls 160.
11 Uhr 6 Min.	0,05 g Normorphin subcutan. Der vorher sehr muntere Hund beginnt zu gähnen, sitzt, an die Käfigwand gelehnt, ruhig da. Senkt den Kopf.
11 „ 10 „	Resp. 28/60 Sec.
11 „ 20 „	Kopf gesenkt, scheint gegen den Schlaf zu kämpfen.
11 „ 24 „	Augen halb geschlossen.
11 „ 33 „	Kopf sinkt bis auf die Füsse, Augen fallen zu.
11 „ 43 „	Wird auf die Beine gestellt. Macht noch spontane, schläfrige Bewegungen.
11 „ 45 „	0,05 g subcutan. Resp. 15/60 Sec. bei ruhiger Lage.
11 „ 50 „	Steht aufrecht, Kopf sinkt herab. Körper an die Wand gelehnt. Steht nur noch mühsam. Richtet sich aus zusammengesunkener Stellung immer wieder auf, kämpft gegen den Schlaf. [Erinnert genau an das Bild nach Haschischgenuss (Fränkel, Arch. f. exp. Path., Bd. 49.)]
11 „ 56 „	Reichliche Speichelsecretion. Rückenmusculatur schlaff, Lordose, Beine etwas eingeknickt.
12 „ — „	Lässt sich auf die Vorderbeine sinken. Sobald der Kopf beim Sinken die Unterlage berührt, schrickt er auf, um bald wieder die alte Stellung einzunehmen.
12 „ 10 „	Liegt mit offenen Augen ruhig da, reagiert fast garnicht auf seine Umgebung.
12 „ 15 „	Resp. 22/60 Sec., 20/60 Sec.
12 „ 50 „	Maximum des Rausches vorüber. Hund schläft den ganzen Nachmittag bis in die Nacht hinein. Am nächsten Tage macht er wieder einen ganz normalen Eindruck.

Entsprechend der im ganzen geringen Allgemeinwirkung war auch die Aenderung des Atmungstypus nach intravenöser Injection des Normorphins nur gering.

Als Beleg diene ein Versuch vom 2. 3. 14.

Kaninchen, 2400 g.

Intravenöse Injection von 0,02 g, nach 6 Minuten nochmals 0,02 g, nach weiteren 12 Minuten 0,04 g Normorphin. (Siehe nebenstehende Kurven 1—3.)

Also, nach insgesamt 0,08 g, intravenös gegeben, war nur eine Abnahme der Atemfrequenz von 9/10 Sec. auf 6/10 Sec. eingetreten. Der Versuch zeigt zugleich, dass das Präparat (wenn man von Contactwirkung während der Injection absieht) die Blutdruckkurve nicht beeinflusst.



Ein einfaches Substitutionsproduct des Normorphins stellt das **Normorphincyanid** dar.

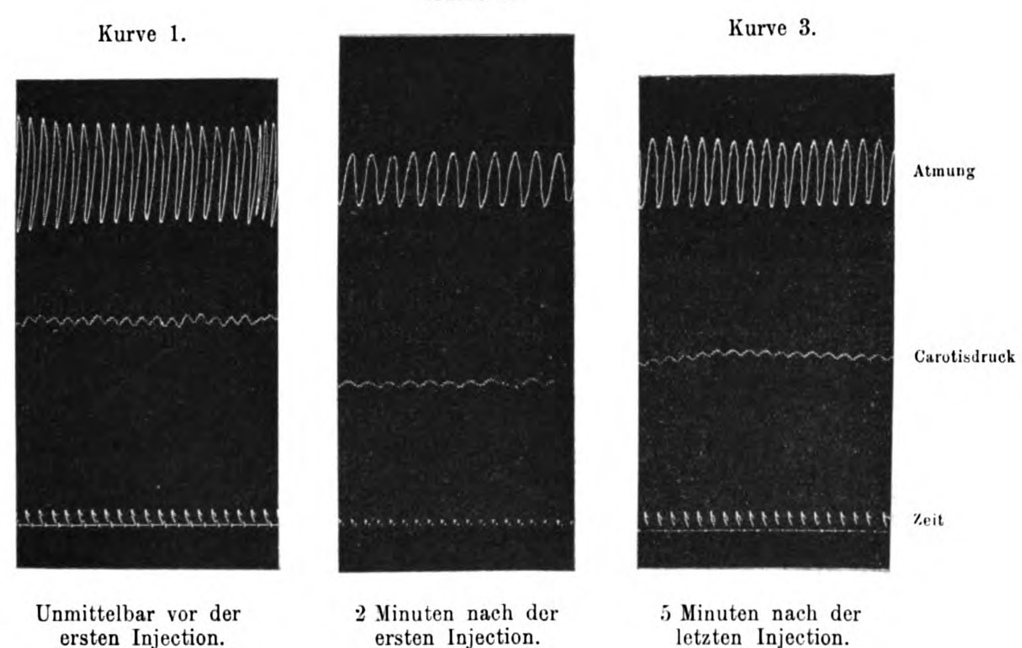
2) $$C_{16}H_{14}O\begin{cases}NCN\\OH\\OH\end{cases}$$

Es erwies sich in jeder Beziehung in Dosen bis 0,06 g intravenös (am Kaninchen) als indifferent.

Das gleiche gilt vom **Aminocyannormorphin.**

3) $$NH_2C_{16}H_{13}O\begin{cases}NCN\\OH\\OH\end{cases}$$

Allerdings stand mir davon nur eine kleine Menge zur Verfügung, so dass ich nur wenige Versuche anstellen konnte.



Unmittelbar vor der ersten Injection. — 2 Minuten nach der ersten Injection. — 5 Minuten nach der letzten Injection.

Vor einigen Jahren ist von Oldenberg[1]) ein doppelt hydriertes Morphin dargestellt worden. Er fand, dass zwar die narkotische Wirkung des Morphins durch die Hydrierung nicht verloren gegangen sei, dass sie aber doch verhältnismässig rasch vorübergehe. Ich habe das entsprechende Noralkaloid im Vergleich dazu untersucht und gefunden, dass das **entmethylierte Dihydromorphin** (Dihydronormorphin)

4) $$C_{16}H_{16}O\begin{cases}NH\\OH\\OH\end{cases}$$ in der gedachten Richtung

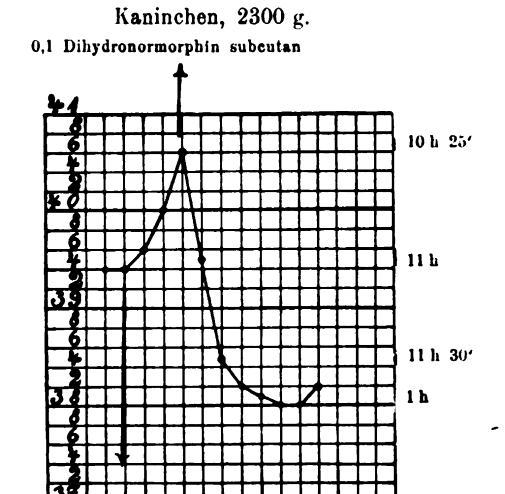
ungefähr ebenso, vielleicht noch etwas schwächer wirkt als das Dihydromorphin.

1) Berl. Ber. 1911. Bd. 44. S. 1829.

Gegenüber dieser geringen central depressiven Wirkung ist es interessant, dass das Präparat die fieberhaft gesteigerte Temperatur energisch beeinflusst, wie die nachstehende Kurve zeigt.

Kaninchen, 2300 g.

0,1 Dihydronormorphin subcutan



15 ccm Heuinfus subcutan.

Eine solche Senkung der Fiebertemperatur durch dieses Alkaloid war schon aus der Senkung des Blutdrucks zu vermuten, für die die Kurve 4 ein Beispiel gibt.

Die Atmung blieb hier fast unbeeinflusst. In anderen Versuchen war eine Wirkung auch auf die Respiration deutlich erkennbar.

Zum Beispiel Versuch vom 23. 7.

Kaninchen, 2100 g.

Druckschreiber in der Carotis, Trachealkanüle. Sehr unruhiges Tier. Resp. 22/10 Sec.

6 Uhr 42 Min. 0,02 g Dihydronormorphin intravenös, vorübergehende Drucksenkung von 90 mm Hg auf 48 mm Hg. Resp. 16/10 Sec., 18/10 Sec.

6 „ 45 „ Druck 80 mm Hg. 0,02 g intravenös. Resp. 12/10 Sec., 14/10 Sec. Druck 60 mm Hg.

6 „ 46 „ 0,04 g. Druck 46 mm Hg. Resp. 10/10 Sec., 8/10 Sec., sehr kleine, flache Atemexcursionen.

6 „ 47 „ 0,02 g. Resp. setzt für Secunden ganz aus, dann 6/10 Sec. Druck 46 mm Hg.

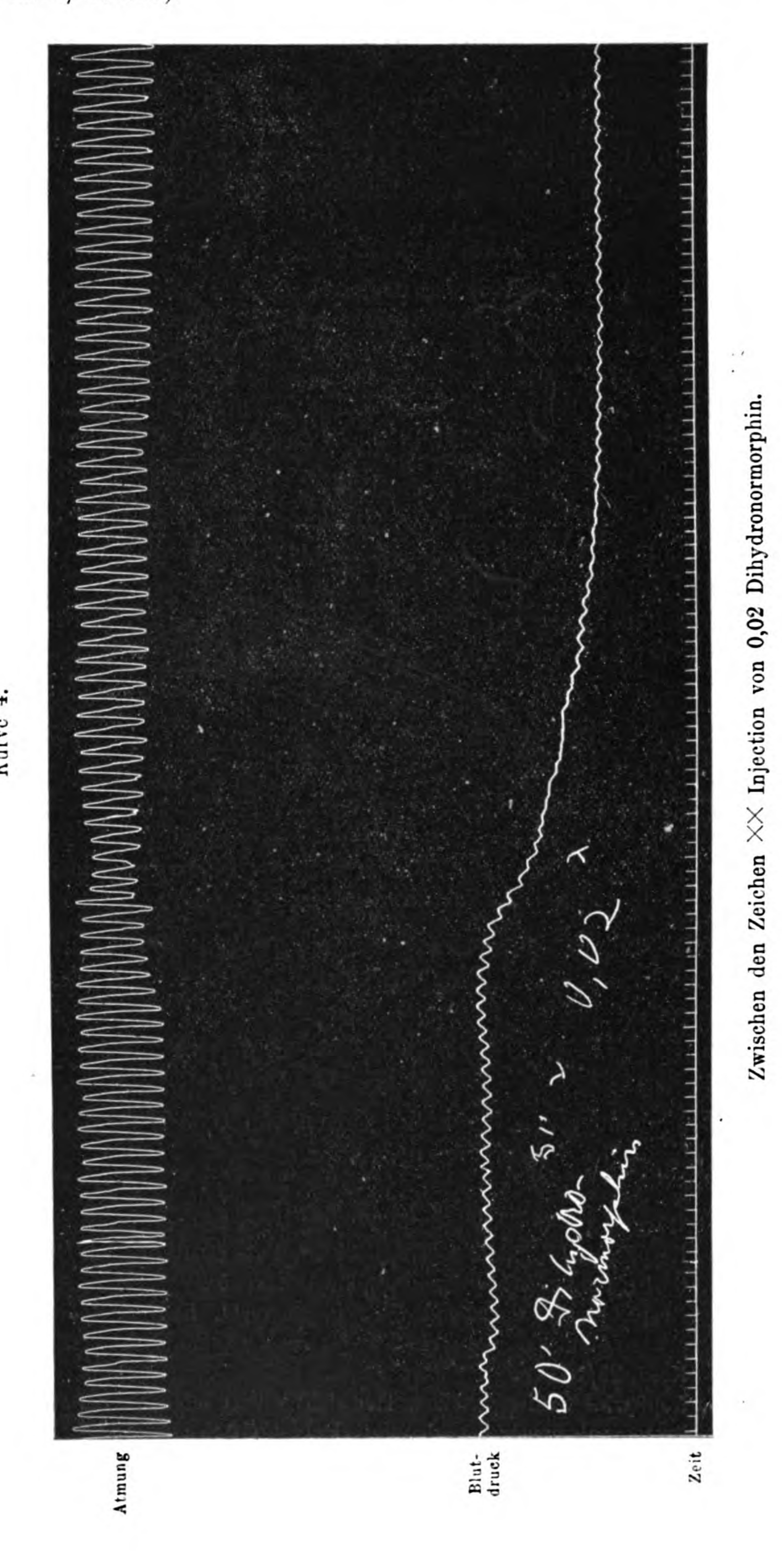
6 „ 58 „ Druck 82 mm Hg. Resp. 4/10 Sec., grosse Excursionen.

Ueber die sonstige Wirkung dieser Substanz vgl. im Anhang.

Während das intacte Morphinmolekül primär kaum Circulationsstörung macht, waren solche noch bei einem weiteren Normorphinderivat, dem Amylnormorphin, sehr ausgesprochen. Bei einem 1900 g-Kaninchen bewirkten schon 0,01 g in 2 proc. Lösung minutenlang andauernde Drucksenkung (bis $^1/_3$ der Norm). Die Respirationsgrösse und Respirationsfrequenz wurde ebenfalls verringert, aber durchaus nicht in jenem Grade wie von einer gleichen Morphindosis. Diese Beobachtung findet ihr Analogon in Angaben über die depressorischen Wirkungen eines

erst jüngst dargestellten Allylmorphins mit der Allylgruppe am phenolischem Hydroxyl des Morphins (s. Referat in den Therapeut. Monatsh., 1915, H. 4, S. 219).

Kurve 4.



Zwischen den Zeichen ×× Injection von 0,02 Dihydronormorphin.

Ein sehr interessantes, bisher nicht bekanntes Morphinderivat ist das **Pentamethylendimorphin**

$$5)\qquad C_{16}H_{14}O \begin{cases} NCH_3 \\ OH \\ O.(CH_2)_5.O \end{cases} \begin{matrix} CH_3N \\ HO \\ \end{matrix} C_{16}H_{14}O$$

Die Untersuchung ergab, dass es besonders auf die Atmung beim Kaninchen sehr energisch wirksam ist. Aehnlich wie beim Heroin genügen schon 0,01 g intravenös bei einem mittelgrossen Kaninchen, um den Tod durch Atemlähmung herbeizuführen.

Versuch vom 30. 6. Kaninchen, 1800 g.

Intravenöse Injection von 0,005 g Pentamethylendimorphin ohne Wirkung auf Circulation und Atmung. Nach 2 Minuten nochmals 0,005 g intravenös, darauf sofortige Frequenzverminderung und Flacherwerden der Atmung, dagegen bleibt die Circulation fast unbeeinflusst. Nach 3 Minuten Atmung kaum mehr angedeutet, Blutdruck noch hoch. Infolge der Erstickung sogenannte Vaguspulse. Erst nach weiteren 3 Minuten erhebliches Sinken des Druckes. Tod 10 Minuten nach der ersten Injection. (Vgl. nebenstehende Kurven 5—8.)

Beim Hunde verursachten 0,05 g subcutan schon Nausea, Erbrechen und eine leichte Schläfrigkeit, aber keine eigentliche Narkose. Eine weitere Gabe von 0,05 g blieb so gut wie unwirksam.

Am Frosch sah ich ein Ueberwiegen der lähmenden Wirkung z. B. in folgendem Versuch vom 2. 7.

Rana esculenta, mittelgross.

6 Uhr 5 Min. 0,02 g Pentamethylendimorphin subcutan.
6 „ 11 „ Bleibt in Rückenlage, macht aber doch noch spontane Bewegungen. Reflexe vorhanden.
6 „ 15 „ Reflexe abgeschwächt.
6 „ 25 „ Vollständige Lähmung. Herz blossgelegt: Dissociation von Vorhof und Kammer, Diastole erfolgt wellenartig.

Nicht viel anders, nur etwas schwächer, wirkte die entmethylierte Substanz, das **Pentamethylendinormorphin**

$$6)\qquad C_{16}N_{14}O \begin{cases} NH \\ OH \\ O.(CH_2)_5.O \end{cases} \begin{matrix} HN \\ HO \\ \end{matrix} C_{16}H_{14}O$$

Beim Kaninchen erzeugten kleine Dosen von 0,01 g intravenös (Tier von 2200 g) eine Beschleunigung der Atmung.

Versuch vom 13. 5. Kaninchen, 2200 g.

Resp. 20/10 Sec., Rect.-Temp. 39,2°, Puls 40/10 Sec., 42/10 Sec.
4 Uhr 45 Min. 0,01 g Pentamethylendinormorphin intravenös.
4 „ 46 „ Resp. beschleunigt; liegt flach hingestreckt, Kopf zu Boden geneigt, etwas apathisch. Cornealreflex +. Sicher keine Mydriasis.
4 „ 56 „ Resp. 28/10 Sec.
4 „ 58 „ Kopf wird wieder gehoben, Tier sieht wieder lebhafter um sich.
5 „ — „ Resp. noch immer beschleunigt. Puls 45/10 Sec.
5 „ 20 „ Resp.-Beschleunigung dauert an, sonst keine Erscheinungen.

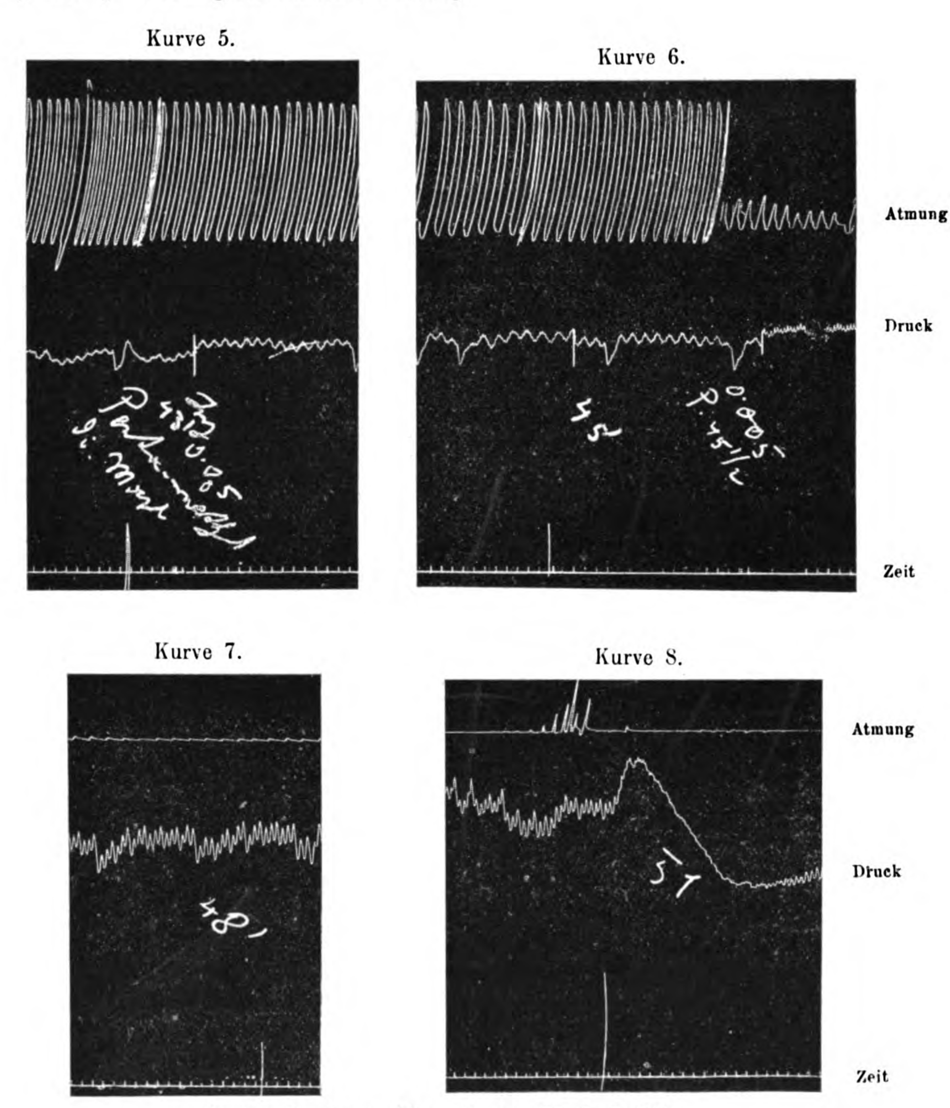


Grössere Dosen wirkten atemlähmend, wie das eben besprochene Pentamethylendimorphin.

Versuch vom 12. 5. Kaninchen, 1700 g.

Resp. 20/10 Sec., Puls 33/10 Sec.

8 Uhr 45 Min. 0,02 g Pentamethylendinormorphin intravenös.
8 „ 48 „ Unruhig schwankende Haltung.



Kurven 5—8 zum Versuch vom 30. 6. S. 348.

8 Uhr 50 Min. Flach auf den Boden hingestreckt, fährt es mit ruckweisen, unsicheren Bewegungen öfters in die Höhe.
8 „ 52 „ Resp. 8/10 Sec., vertieft und erschwert.
8 „ 54 „ Fluchtartige, schnellende Bewegungen.
8 „ 55 „ Fällt auf die Seite, schnappt nach Luft, agonale Atemzüge.
8 „ 57 „ Herz schlägt noch 29/10 Sec., Cornealreflex +.
8 „ 59 „ Exitus letalis.

Versuch vom 13. 5. Hund, 7 kg.

4 Uhr — Min. 0,06 g Pentamethylendinormorphin subcutan.
4 „ 5 „ Schluckbewegungen, Einziehungen des Leibes. Steht müde da, lässt den Kopf hängen.
4 „ 7 „ Schwankt leicht, starke Lordose der Lendenwirbelsäule.
4 „ 10 „ Resp. 20/10 Sec. (beschleunigt). Häufige Contractionen des Leibes. Atmet schnaufend mit geöffnetem Maule.
4 „ 15 „ Resp. sehr frequent 32/10 Sec.
4 „ 20 „ Immer wieder Brechbewegungen. Legt sich flach auf den Boden. Macht einen schläfrigen Eindruck.
4 „ 22 „ Resp. wieder ruhig und mühelos. Keine Brechbewegungen mehr.
4 „ 25 „ Resp. 7/10 Sec.
4 „ 30 „ Wieder leidlich normal bis auf eine geringe Schläfrigkeit.
5 „ 15 „ Rect.-Temp. 38,2°.
5 „ 30 „ Tier macht wieder ganz normalen Eindruck.

Auf den isolierten Darm wirkten beide Präparate ausgesprochen lähmend, wofür nebenstehende Kurve 9 als Beleg dienen mag.

Die besonders beim Frosch ausgesprochen lähmende Wirkung des Pentamethylenderivats legte den Gedanken nahe, ob es möglich wäre, mit seiner Hilfe die krampferregende Wirkung des (vorher oder gleichzeitig injicierten) Pikrotoxins herabzusetzen. Die in dieser Richtung an Fröschen und Kaninchen unternommenen Versuche führten zu einem negativen Resultat; ebenso unmöglich war es, einen Antagonismus gegen Strychnin am Frosch festzustellen.

Eine grössere Reihe von Präparaten, die ich untersucht habe, leitete sich vom Codein und Norcodein ab.

Das **Norcodein**

7) $$C_{16}H_{14}O \begin{cases} NH \\ OCH_3 \\ OH \end{cases}$$

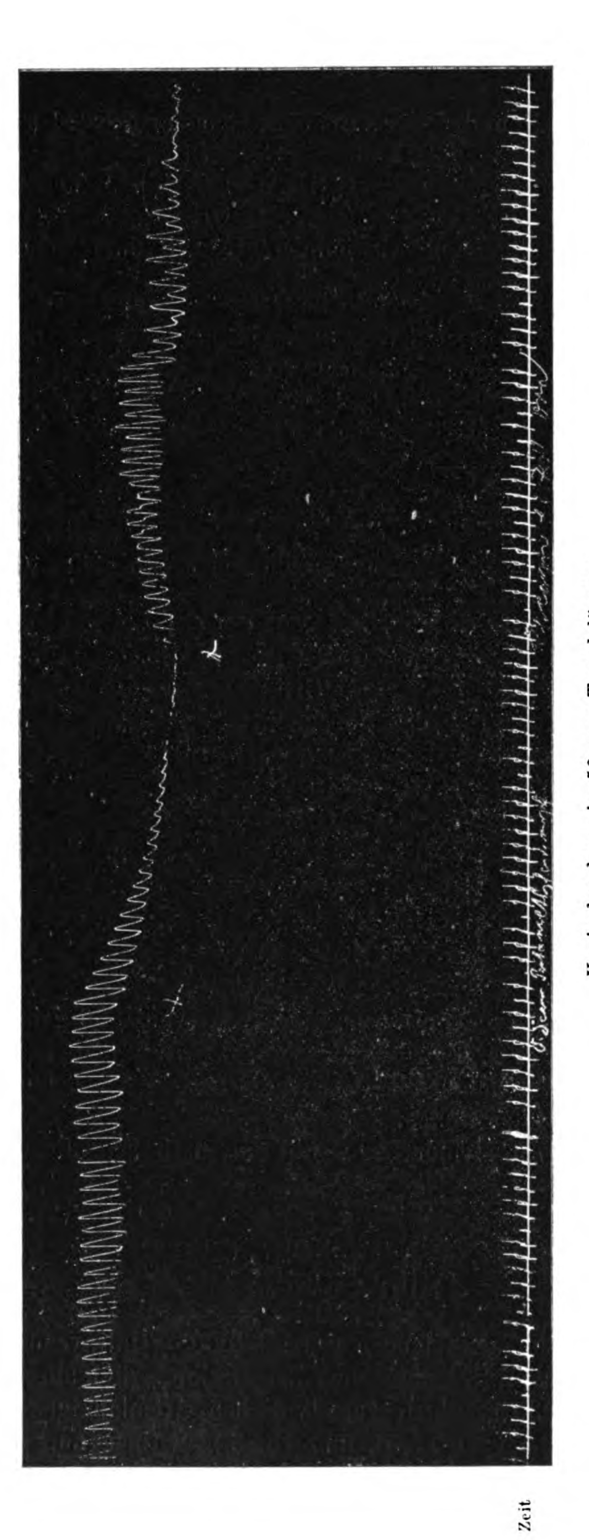
zeigte sich beim Kaninchen als recht wenig wirksam; so waren bei intravenöser Injection von 0,1 g bei einem Tiere von 1600 g durchaus keine Erscheinungen festzustellen, während ich in Uebereinstimmung mit den Angaben in der Literatur beim Codein in zahlreichen Versuchen 0,035 g als schon krampferregende Dosis fand. Etwas deutlicher traten die Erregungserscheinungen am Frosch hervor, wie folgender Versuch zeigt (Norcodein, in Wasser kaum zu 0,5 pCt. löslich):

12. 1. Rana esculenta.

11 Uhr 30 Min. 0,005 g subcutan.
11 „ 50 „ Keine Erscheinungen, noch 0,01 g.
12 „ — „ Keine Erscheinungen.
4 „ — „ Zeichen von Erregbarkeitssteigerung. Bei Berührung krampfhaftes Zucken; erinnert an beginnende Pikrotoxinwirkung.
13. 1. Idem.
14. 1. Noch immer Pikrotoxinstellung. Bei jeder Erschütterung der Unterlage erfolgt eine Zuckung; liegt mit seitlich abgespreizten Extremitäten da.
15. 1. Tod.



Kurve 9.



Kaninchendarm in 50 ccm Tyrodelösung.

Bei dem 1. (×) Zusatz von 0,5 ccm 1proc. Pentamethylendimorphinlösung sehr bald Lähmung. Beim 2. (×) Zusatz von Pilocarpin Wiederauftreten von Contractionen, das aber bald von neuerlicher Lähmung gefolgt ist.

Weiterhin habe ich einen Körper von folgender Constitution untersucht:

8) $$C_{16}H_{14}O\begin{cases}NC_2H_5\\OCH_3\\OH\end{cases}$$

also das höhere Homologe des Codeins, das man wohl am besten als **Isodionin** bezeichnet (Dionin $= C_{16}H_{14}O\begin{cases}NCH_3\\OC_2H_5\\OH\end{cases}$). Merkwürdigerweise war diese Substanz so gut wie indifferent, z. B. in folgendem Versuch:

Kaninchen, 1800 g.

	Resp. 14/10 Sec.
6 Uhr 20 Min.	0,02 g intravenös. Resp. 12/10 Sec.
6 „ 30 „	0,02 g. Resp. 12/10 Sec.
6 „ 35 „	Keine Allgemeinerscheinungen.
6 „ 40 „	0,02 g. Resp. 8/10 Sec.
6 „ 56 „	0,02 g.
7 „ 15 „	Tier macht ganz normalen Eindruck.

Das Gleiche gilt von dem hydroxylierten Product, dem **Oxyaethylnorcodein**

9) $$C_{16}H_{14}O\begin{cases}NCH_2CH_2OH\\OCH_3\\OH\end{cases}$$

und dem **Essigsäureester des Norcodeins**

10) $$C_{16}H_{14}O\begin{cases}NCH_2COOC_2H_5\\OCH_3\\OH\end{cases}$$

vgl. die Versuche im Anhang.

Das **Propylnorcodein**

11) $$C_{16}H_{14}O\begin{cases}NC_3H_7\\OCH_3\\OH\end{cases}$$

verursachte in einem Versuch in der Dosis von 0,06 g intravenös eine vorübergehende Respirationsbeschleunigung. Auf den isolierten Darm wirkte es deutlich lähmend. Genaueres konnte ich leider aus Mangel an Substanz nicht feststellen.

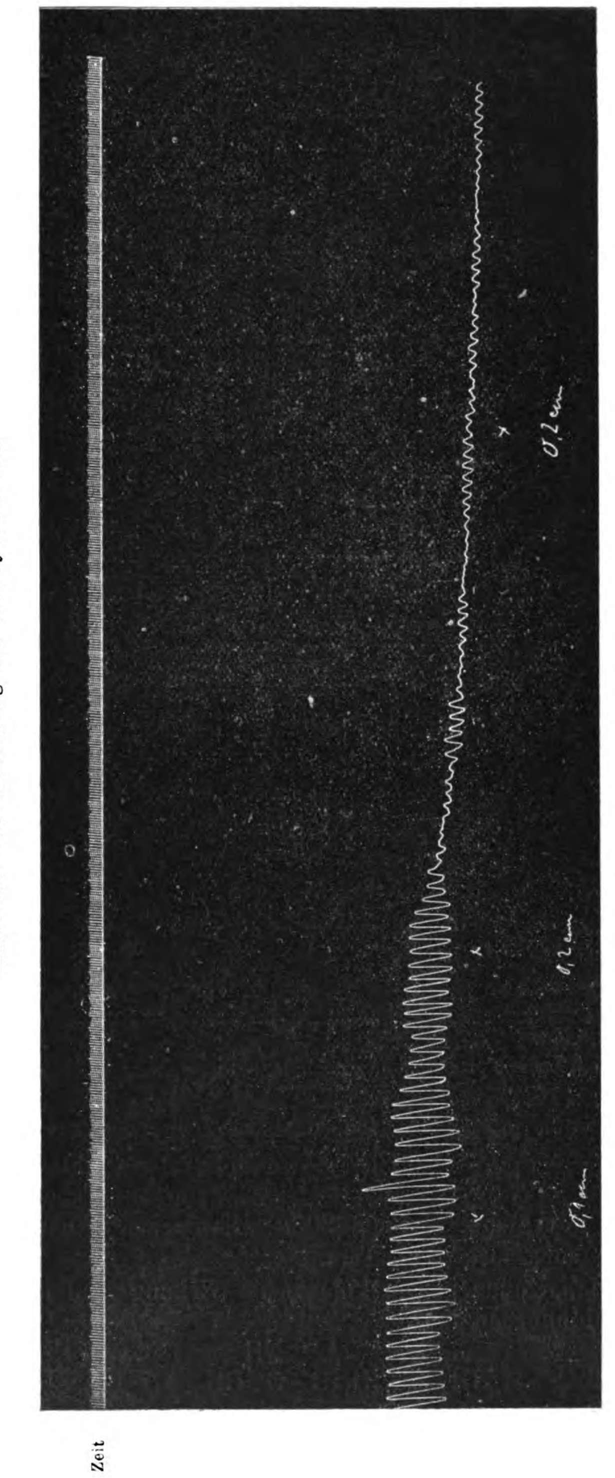
Auch einige Codeinderivate mit aromatischen Resten habe ich untersucht.

Das **Benzylcodein**

12) $$C_{16}H_{14}O\begin{cases}NCH_2 . CH_2C_6H_5\\OCH_3\\OH\end{cases}$$

hatte schon in kleinen Mengen (0,01 + 0,005 g intravenös) eine deutlich lähmende Wirkung auf die Respiration, die allerdings schnell vorüberging. 0,035 g führte zur typischen Atemlähmung (vgl. im Anhang die Versuche vom 17. 6. und 18. 6.). Auch auf den isolierten Kaninchendarm war eine immerhin erhebliche Wirkung festzustellen (vgl. Kurve 10).

Kurve 10. Darmwirkung des Benzylcodeins.



Kaninchendarm in 50 ccm Tyrodelösung. Zusatz von 1 proc. Lösung. Nach 5 mg vollständige Lähmung.

Im Gegensatz hierzu waren vom **Benzylnorcodein**

13) $$C_{16}H_{14}O \begin{cases} NCH_2C_6H_5 \\ OCH_3 \\ OH \end{cases}$$

0,08 g intravenös beim Kaninchen wirkungslos (vgl. im Anhang den Versuch vom 16. 6.). Auch beim Frosch sah ich keinerlei Erscheinungen.

Das **Acetophenoncodein**

14) $$C_{16}H_{14}O \begin{cases} NCH_2 . CO . C_6H_5 \\ OCH_3 \\ OH \end{cases}$$

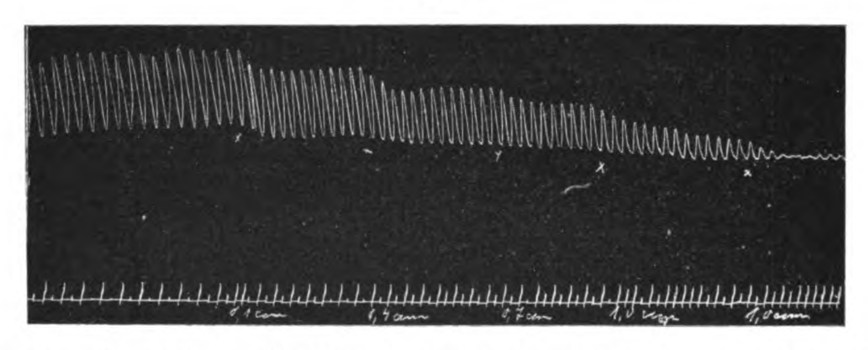
verursachte in der Dosis von 0,05 g intravenös geringe Respirationsverlangsamung und leichte, schnell vorübergehende Narkose.

Während, wie oben erwähnt, das Dihydronormorphin eine, wenn auch verringerte, so doch noch deutliche Morphinwirkung besass, erwies sich das **Dihydronorcodein**

15) $$C_{16}H_{16}O \begin{cases} NH \\ OCH_3 \\ OH \end{cases}$$

in einem Versuche (0,1 g intravenös am 13. 5.) als für das Centralnervensystem so gut wie indifferent, dagegen war am isolierten Darm eine Wirkung nicht zu verkennen (vgl. Kurve 11).

Kurve 11.



Kaninchendarm in 50 ccm Tyrodelösung; nach insgesamt 40 mg vollständige Lähmung.

Dieser Befund ist theoretisch deshalb bemerkenswert, weil eine homologe Verbindung, das Dihydrocodein, unter dem Namen Paracodin als dem Codein in gewisser Richtung überlegen angegeben wird. Ich selbst fand in zwei Versuchen am 2000 g-Kaninchen 6 und 8 cg Paracodin quoad Atmung fast unwirksam.

Als gleichfalls ohne pharmakologische Wirkung fand ich wider Erwarten das **Amidonorcodein**

16) $$NH_2—C_{16}H_{13}O \begin{cases} NH \\ O . CH_3 \\ OH \end{cases}$$

und das Product von der Formel

17) $$C_{16}H_{14}O \begin{cases} NNH_2 \\ O . CH_3, \\ OH \end{cases}$$ das man vielleicht **als**

Hydrazinnorcodein bezeichnen kann (vgl. im Anhang die Versuche vom 20. 7. und 29. 5.).

Das **Nordionin**

$$C_{16}H_{14}O\begin{cases}NH\\ OC_2H_5\\ OH\end{cases} \qquad (18)$$

zeigte in einem Versuch vom 8. 5. keine wesentliche Wirkung; allerdings leistete in denselben Dosen auch Dionin am Kaninchen nicht viel. Zu weiteren Versuchen fehlte mir das Material.

Von Apomorphinderivaten stand mir nur eines zur Verfügung, das **Norapomorphin**

$$C_{16}H_{14}\begin{cases}NH\\ OH\\ OH\end{cases}$$

Bei diesem war das hervorstechendste Symptom am Kaninchen eine eigenartige Unruhe und Uebererregbarkeit, die vielleicht am besten aus folgendem Protokoll zu ersehen ist:

4. 3. Kaninchen, 1600 g.

		Resp. 24/10 Sec., Puls 48/10 Sec., Rect.-Temp. 39,7°.
5 Uhr	35 Min.	0,016 g Norapomorphin intravenös.
5 „	37 „	Fast normal, Resp. und Puls unverändert.
5 „	50 „	0,016 g.
6 „	5 „	Wird unruhig, fliegende Atmung, ca. 35/10 Sec., macht einige Bewegungen nach rückwärts.
6 „	10 „	Rect.-Temp. 39,0°. Liegt auf dem Boden, schreckhaft.
6 „	12 „	Augen werden halb geschlossen.
6 „	15 „	Streckt sich ruckartig. Fliegende Respiration. Schrickt zusammen, mehr spontan als auf äussere Reize.
6 „	20 „	Augen halb geschlossen; schrickt von Zeit zu Zeit auf, streckt dabei die Hinterbeine.
6 „	25 „	Leicht schläfrig, Kopf etwas gesenkt, immer wieder zusammenschreckend. Pupillen mittelweit.
6 „	35 „	0,016 g. Kopf auf der Unterlage, Augen halb geschlossen, liegt flach auf dem Boden. Resp. 28/10 Sec., 20/10 Sec.
6 „	42 „	Puls 44/10 Sec.
6 „	43 „	Auf den Fussboden gesetzt, läuft es ganz munter herum.
6 „	50 „	Rect.-Temp. 37,9°. In der Ruhe senkt es den Kopf wieder auf die Unterlage, Augen halb geschlossen.
6 „	55 „	Resp. 12/10 Sec., 14/10 Sec.

Apomorphin in den gleichen Dosen rief ungefähr dasselbe Bild hervor, vielleicht war die Erregung noch etwas stärker.

Beim Hunde erzeugte das Noralkaloid Erbrechen, doch waren hierfür erheblich grössere Dosen als vom Apomorphin nötig (vgl. Versuch vom 6. 3. im Anhang). Einigermassen auffallend war in diesem Versuch die Schlafsucht des Tieres, die wohl nicht nur auf die durch das Erbrechen erzeugte Erschöpfung zu beziehen ist.

Anmerkung: Ich habe bei fast allen von mir untersuchten Präparaten geprüft, ob sie lokal anästhesieren. Es war dies nirgends der Fall.



II.

Bei der eigenartigen Wirkung des Morphins auf die Katze, die sich in vielen Richtungen umgekehrt wie bei den anderen Species geltend macht, war es besonders interessant, das Verhalten dieses Tieres nach Injection der untersuchten Morphinderivate zu beobachten. Es war von vornherein nicht zu sagen, ob der Verminderung der narkotischen Wirksamkeit, die bei meinen Präparaten vorlag, einfach eine ebensolche der äusserlich als Erregung zum Vorschein kommenden Wirkung des Morphins auf das Katzenhirn entsprechen, oder ob sich hier eine qualitative Aenderung herausstellen würde. Die Erfahrung lehrte uns nun, dass, wenn auch bei fast allen Präparaten noch Zeichen der erregenden Wirkung vorhanden waren, doch bei den meisten die narkotische, sedative Wirkung selbst bei tödlichen Dosen überwog. Als Beispiele führe ich folgende Versuche an:

11. 5. Katze, mittelgross.

9 Uhr	5 Min.	0,04 g Pentamethylendinormorphin subcutan.
9 „	12 „	Sitzt zusammengekauert in der Ecke, Augen halb geschlossen.
9 „	15 „	0,02 g.
9 „	20 „	Keine Spur von Erregung, auch nicht schreckhaft. Liegt ruhig da. Resp. 5/10 Sec., 6/10 Sec. Augen geschlossen.
10 „	30 „	Liegt ruhig atmend da, leichtes Zittern des Kopfes.
11 „	— „	Schläft, erwacht bei Erschütterung des Käfigs. Hindämmern.

10. 1. Katze, 2100 g.

4 Uhr	33 Min.	0,05 g Norcodein subcutan.
4 „	45 „	Schnalzen mit der Zunge.
4 „	51 „	Würgen, Erbrechen.
4 „	56 „	Schliesst die Augen.
4 „	57 „	Zweimaliges Erbrechen unter Würgen.
5 „	7 „	Geht im Käfig herum.
5 „	14 „	Taumelt. Apathie.
5 „	15 „	Erbrechen, liegt auf der Seite, Durchfall. Rect.-Temp. 38,0°.
	Abend:	Tod.

Nur beim Normorphin blieb die typische Morphinwirkung erhalten.

16. 2. Katze, 2200 g.

10 Uhr	30 Min.	Resp. 4/10 Sec., Rect.-Temp. 39,2°. Pupillen mittelweit.
10 „	34 „	0,05 g Normorphin subcutan.
10 „	36 „	Schnalzt und schleckt mit der Zunge. Heftige Brechbewegungen.
10 „	48 „	Resp. 4/10 Sec.
11 „	— „	Leichte Schreckhaftigkeit bei Berührung des Käfigs.
11 „	30 „	Zunehmende Schreckhaftigkeit, springt gegen die Glaswand. Pupillen weit.
12 „	— „	Dreht sich um die eigene Achse (typische Morphinerscheinung). Läuft aufgeregt im Käfig herum. Halluzination?
12 „	5 „	Idem.
12 „	15 „	Raserei.
12 „	30 „	Idem, kriecht an der Wand in die Höhe.
1 „	— „	Grösste Erregung, Atmungsbeschleunigung.
2 „	— „	Tod.



III.

Wenn ich die Resultate meiner Untersuchung znsammenfasse, so ergibt sich folgendes:

1. Durch die Entmethylierung wird die Giftigkeit in fast allen Fällen vermindert; in ungefähr gleichem Masse auch die Wirksamkeit. Besonders geht die typische Beeinflussung der Respiration durch Morphin verloren.
2. Bei zwei von den Nor-Alkaloiden, dem Pentamethylendinormorphin und dem Dihydronorcodein war eine besonders ausgesprochene lähmende Wirkung auf den isolierten Darm zu constatieren. Auch das Benzylcodein war in der gleichen Richtung wirksam.
3. Auf Katzen hatten die meisten der untersuchten Substanzen, mit Ausnahme des Normorphins, statt der erregenden eine mehr sedative Wirkung.

Die Substanzen, die ich untersuchen konnte, sind nicht nur chemisch interessant, sondern die erhaltenen Resultate liefern auch manchen Beitrag zu der viel behandelten Frage nach der Beziehung zwischen chemischer Constitution und pharmakologischer Wirkung. So erscheint der Einfluss der Demethylierung bei unseren Präparaten ganz anders, als z. B. bei den Norcocainen. Während nach den vorliegenden Literaturangaben bei diesen die Giftigkeit und specifische Wirkung im Vergleich zum normalen Alkaloid zugenommen hat, ist bei uns das Umgekehrte der Fall. Es ist dies ein Verhalten, wie wir es ähnlich in der Antipyringruppe kennen. Hier ist das Monomethylphenylpyrazolon

$$\begin{array}{ccc} & N\,.\,C_6H_5 & \\ OC & & NH \\ HC & \text{——} & C\,.\,CH_3 \end{array}$$

im Vergleich zum Antipyrin unwirksam. Den grossen therapeutischen Wert erlangt das Product erst dadurch, dass auch der Stickstoff methyliert wird.

Zugleich zeigte das Verhalten unserer Noralkaloide wiederum, dass die physiologische Wirksamkeit keineswegs als eine directe Function der chemischen Reactionsfähigkeit zu betrachten ist, denn gerade diese ist beim Normorphin dank der secundären Iminogruppe viel stärker als beim Morphin und Codein (v. Braun, Ber., Bd. 47, S. 2312).

Eine andere Frage, die neuerdings bei vielen Arzneimittelgruppen erörtert wurde, ist die, ob durch Verlängerung einer aliphatischen Seitenkette (event. auch durch aromatische Reste) eine Verstärkung der pharmakologischen Wirkung der Grundsubstanz eintrete. Ich erwähne hier als Beispiele die Angabe v. Brauns (Ber., Bd. 47, S. 492) über derartige Producte in der Hordeninreihe, ferner die in der Codeingruppe dargestellten Substanzen vom Dionin bis zum Peronin,

$$C_{16}H_{14}O \begin{cases} NCH_3 \\ O\,.\,CH_2C_6H_5 \\ OH \end{cases}$$

Wie die Tabelle lehrt, habe ich in den Präparaten 12 und 13 zwei gerade dem letzteren sehr nahe verwandte Substanzen untersucht. Dem



Peronin kommt nun nach v. Mehring eine recht erhebliche Wirksamkeit zu, und auch mir erwies sich das Benzylcodein, bei dem also der Benzylrest das am N hängende Alkyl verlängert, als recht gut, wenn auch flüchtig wirksam. Dagegen war schon das Benzylnorcodein genannte Präparat 13 fast unwirksam, obschon es sich von dem vorigen nur dadurch unterscheidet, dass die am N hängende Seitenkette um ein CH_2 kürzer ist[1]). Ebenfalls von v. Mehring untersucht ist das Aethylendimorphin. Er fand es zwar für Frösche giftig, für Warmblüter aber, einschliesslich des Menschen, so gut wie indifferent. Demgegenüber ist es interessant, dass die Verlängerung der die beiden Morphinmoleküle verbindenden aliphatischen Seitenkette, wie sie in dem von mir untersuchten Pentamethylendimorphin und dem betreffenden Noralkaloide vorliegt, der Substanz eine recht starke Wirkung verleiht. Dies ist auch theoretisch noch in folgender Beziehung wichtig: Im Aethylendimorphin sind die phenolischen Hydroxyle geschlossen, ebenso auch im sog. Pseudomorphin, und S. Fraenkel (Arzneimittelsynthese, 3. Aufl., S. 406) lässt die Unwirksamkeit der beiden Präparate von dieser Eigenschaft abhängen. Wie die Resultate an meinen beiden Substanzen zeigen, ist diese Schlussfolgerung nicht allgemein richtig, da ja auch bei ihnen das phenolische Hydroxyl geschlossen ist und sie doch gut wirken.

Wenn auch streng genommen nicht hierher gehörig, mögen noch folgende Morphinderivate hier kurze Erwähnung finden. Von den am alkoholischen Hydroxyl substituierten Morphinderivaten sind die Chloromorphide 1911 von Harnack und Hildebrandt[2]) untersucht und als Körper mit „wesentlich verstärkter Morphinwirkung“ beschrieben worden. Ich verfügte über 2 Verbindungen, bei denen an Stelle des alkoholischen Hydroxyls die $N(CH_3)_2$- resp. $N(C_2H_5)_2$-Gruppe substituiert waren. Sie wirkten heftig Krämpfe erregend, nicht narkotisch und in bezug auf die Atmung durchaus nicht verlangsamend; dabei bestanden wiederum vorübergehende Perioden von Blutdruckabfall.

Die vorliegende Untersuchung bedarf einer Ergänzung durch klinische Versuche am Menschen; mit der nachgewiesenen Abschwächung der centralen Morphinwirkung durch Entmethylierung bei Erhaltenbleiben oder gar Steigerung seiner peripheren Kräfte ist vielleicht einem Bedürfnis der praktischen Medicin entsprochen.

Tabelle der untersuchten Norderivate.

1) $C_{16}H_{14}O \begin{cases} NH \\ OH \\ OH \end{cases}$ [3]) Normorphin.

2) $C_{16}H_{14}O \begin{cases} NCN \\ OH \\ OH \end{cases}$ Normorphincyanid.

---

1) Vom Peronin wird angegeben, dass es, obgleich wenig löslich, doch einen brennenden Geschmack besitzt. Von meinen Präparaten gilt das nicht.

2) Archiv f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 65. S. 38.

3) Zur Begründung der hier angegebenen Formelbilder verweise ich auf die Mitteilung v. Braun's, Berl. Ber.



3) $NH_2 . C_{16}H_{13}O{<}\begin{matrix} NCN \\ OH \\ OH \end{matrix}$ Amidocyannormorphin.

4) $C_{16}H_{16}O{<}\begin{matrix} NH \\ OH \\ OH \end{matrix}$ Dihydronormorphin.

5) $C_{16}H_{14}O{<}\begin{matrix} NCH_3 & & CH_3N \\ OH & & HO \\ O . (CH_2)_5 . O & & \end{matrix}{>}C_{16}H_{14}O$ Pentamethylendimorphin.

6) $C_{16}H_{14}O{<}\begin{matrix} NH & & HN \\ OH & & HO \\ O . (CH_2)_5 . O & & \end{matrix}{>}C_{16}H_{14}O$ Pentamethylendinormorphin.

7) $C_{16}H_{14}O{<}\begin{matrix} NH \\ O . CH_3 \\ OH \end{matrix}$ Norcodein.

8) $C_{16}H_{14}O{<}\begin{matrix} NC_2H_5 \\ O . CH_3 \\ OH \end{matrix}$ Isodionin.

9) $C_{16}H_{14}O{<}\begin{matrix} N . CH_2 . CH_2 . OH \\ O . CH_3 \\ OH \end{matrix}$ Oxyaethylnorcodein.

10) $C_{16}H_{14}O{<}\begin{matrix} N . CH_2 . COO . C_2H_5 \\ O . CH_3 \\ OH \end{matrix}$ Essigsäureester des Norcodeins.

11) $C_{16}H_{14}O{<}\begin{matrix} NC_3H_7 \\ O . CH_3 \\ OH \end{matrix}$ Propylnorcodein.

12) $C_{16}H_{14}O{<}\begin{matrix} N . CH_2 . CH_2 . C_6H_5 \\ O . CH_3 \\ OH \end{matrix}$ Benzylcodein.

13) $C_{16}H_{14}O{<}\begin{matrix} N . CH_2 . C_6H_5 \\ O . CH_3 \\ OH \end{matrix}$ Benzylnorcodein.

14) $C_{16}H_{14}O{<}\begin{matrix} NCH_2 . CO . C_6H_5 \\ O . CH_3 \\ OH \end{matrix}$ Acetophenoncodein.

15) $C_{16}H_{16}O{<}\begin{matrix} NH \\ O . CH_3 \\ OH \end{matrix}$ Dihydronorcodein.

16) $NH_2 . C_{16}H_{13}O{<}\begin{matrix} NH \\ O . CH_3 \\ OH \end{matrix}$ Amidonorcodein.

17) $C_{16}H_{14}O{<}\begin{matrix} N . NH_2 \\ O . CH_3 \\ OH \end{matrix}$ Hydrazinnorcodein.

18) $C_{16}H_{14}O\left\langle\begin{matrix}NH\\ O\,.\,C_2H_5\\ OH\end{matrix}\right.$ Nordionin.

19) $C_{16}H_{12}\left\langle\begin{matrix}NH\\ OH\\ OH\end{matrix}\right.$ Norapomorphin.

20) $C_{16}H_{14}O\left\langle\begin{matrix}NH\\ O\,.\,C_5H_{11}\\ OH\end{matrix}\right.$ Noramylmorphin.

21) $C_{16}H_{14}O\left\langle\begin{matrix}N\,.\,CH_3\\ O\,.\,CH_3\\ N\,.\,(CH_3)_2\end{matrix}\right.$ und $C_{16}H_{14}O\left\langle\begin{matrix}N\,.\,CH_3\\ O\,.\,CH_3\\ N\,.\,(C_2H_5)_2\end{matrix}\right.$ Dimethyl- und Diäthylaminocodein.

Anhang.

Normorphin.

14. 2. 1914. Kaninchen 26, 1800 g.

11 Uhr 32 Min. Intravenöse Injection von 2 proc. Normorphin 0,02.
11 „ 35 „ Macht normalen Eindruck, bewegt sich spontan.
11 „ 40 „ Idem.
11 „ 46 „ 0,02 intravenös.
11 „ 48 „ Atmung wird mühsam.
11 „ 49 „ Resp. 6/10 Sec. Salivation. Keine Narkose.
11 „ 53 „ Salivation geringer. Resp. 19/10 Sec. Läuft über das Zimmer.
11 „ 57 „ Droht auf die Seite zu fallen.
12 „ — „ Fällt auf die Seite, Extremitäten gleiten aus, Reflexe +.
12 „ 1 „ Erhebt sich wieder. Resp. 21/10 Sec.
12 „ 35 „ Tier macht normalen Eindruck.

Normorphin (HCl-Salz).

23. 2. Kaninchen 41, 2300 g, Rect.-Temp. 39,8, Resp. 18/10 Sec., 9/10 Sec., 11/10 Sec., Puls 40/10 Sec.

6 Uhr 9 Min. 0,04 subcutan.
6 „ 15 „ Sitzt ruhig, Kopf leicht nach vorn geneigt. Resp. 11/10 Sec.
6 „ 30 „ Resp. 8/10 Sec.
6 „ 44 „ Resp. 7/10 Sec., 6,5/10 Sec.
6 „ 50 „ Reagiert noch auf Geräusch.
6 „ 55 „ Resp. 6/10 Sec.
7 „ — „ Rect.-Temp. 39,0, Puls 50/10 Sec.

24. 2. Macht wieder normalen Eindruck.

Morph. hydr.

23. 2. Kaninchen 10, 2200 g, Rect.-Temp. 39,1, Resp. 23/10 Sec., Puls 32/10 Sec.

6 Uhr 27 Min. 0,04 Morph. hydr. subcutan.
6 „ 36 „ Resp. 10/10 Sec. Sitzt ruhig, Kopf hängt herab, Schlafstellung.
6 „ 45 „ Resp. 6/10 Sec. Kopf ganz auf dem Boden gelagert. Resp. 8/10 Sec., 7/10 Sec.
6 „ 48 „ Scheinbar tiefer narkotisiert als Kaninchen 41. Reagiert nicht auf Geräusche.
6 „ 55 „ Resp. 7/10 Sec.
6 „ 56 „ Rect.-Temp. 38,7, Puls 32/10 Sec.
7 „ — „ Liegt dauernd flach auf dem Boden, Kopf auf der Unterlage.

24. 2. 9 Uhr a. m. Exitus.

Morph. hydr.

24. 2. Kaninchen 9, 2200 g, Rect.-Temp. 38,8, Resp. 24/10 Sec., Puls 42/10 Sec.

6 Uhr 10 Min. 0,04 intravenös.
6 „ 15 „ Resp. 6/10 Sec. Liegt flach auf dem Boden. Bewegungen völlig aufgehoben, hebt nur zeitweilig den Kopf mühsam auf. Bleibt in Seitenlage ohne Widerstand liegen.

Normorphin.

24. 2. Kaninchen 8, 2200 g, Rect.-Temp. 38,8, Resp. 26/10 Sec., Puls 45/10 Sec.

6 Uhr 15 Min. 0,04 intravenös.
6 „ 23 „ Sitzt normal da, Resp. unverändert.
6 „ 30 „ Lebhaft, keine objective Aenderung im Verhalten.
6 „ 40 „ Resp. 12/10 Sec. Keine Salivation.



6 Uhr 20 Min. Resp. 5/10 Sec., 7/10 Sec., Puls 28/10 Sec.
6 „ 30 „ Resp. 5/10 Sec., sehr flach.
7 „ 35 „ Rect.-Temp. 36,5. Narkosewirkung im Abklingen, wehrt sich gegen Seitenlagerung, bewegt sich zeitweise, aber noch immer flach auf dem Boden. Resp. 1 /10 Sec. von normaler Tiefe.
7 Uhr 35 Min. Rect.-Temp. 39,1, Resp. unverändert.

Controllversuch mit Morph. hydrochlor. (vgl. den folgenden Versuch).

Kaninchen 49, 2400 g.

4 Uhr 15 Min. Resp. 24/10 Sec., Rect.-Temp. 39,8, Puls 48/10 Sec. Normalharn Trommer+.
4 „ 29 „ 0,02 Morph. hydr. in die Ohrvene, sofort sinkt der Kopf auf die Unterlage. Augen starr, werden halb geschlossen. Tier liegt auf dem Bauch.
4 „ 30 „ Augen geschlossen. Resp. 7/10 Sec.
4 „ 36 „ 0,02.
4 „ 39 „ Augen geschlossen.
4 „ 40 „ Liegt flach auf dem Boden, Resp. 3/10 Sec.
4 „ 52 „ Auf je 3—4 Atemzüge folgt eine Pause.
5 „ 8 „ 0,02.
5 „ 12 „ Schlafzustand.
5 „ 20 „ Rect.-Temp. 38,1.
5 „ 42 „ Harn, Trommer?
7 „ — „ Rect.-Temp. 39,2.

Normorphin.

Kaninchen 28, 1800 g, Resp. 23/10 Sec., Puls 44/10 Sec., Rect.-Temp. 39,3.

5 Uhr 40 Min. 0,04 in die Ohrvene.
5 „ 42 „ Lässt den Kopf sinken.
5 „ 45 „ Resp. 21/10 Sec. Zittern der Haut.
5 „ 52 „ 0,02.
5 „ 55 „ Kopf am Boden, bleibt mit erhobenem Hinterteil sitzen. Leichtes Zittern über den ganzen Körper. Atmung wie oben.
7 „ — „ Rect.-Temp. 39,1. Im Harn: Zucker 0.

Normorphin.

Kaninchen 10, 2400 g.

4 Uhr 20 Min. Resp. 24/10 Sec., Rect.-Temp. 39,3, Puls 20,3/10 Sec.
4 „ 25 „ 0,02 Normorphin in die Ohrvene.
4 „ 31 „ Nihil.
4 „ 32 „ Resp. 24/10 Sec. Pupillen weit.
4 „ 38 „ 0,02 Normorphin.
4 „ 39 „ Resp. 28/10 Sec., Puls 17,3/10 Sec.
4 „ 50 „ Normal.
5 „ 10 „ 0,02 Normorphin.
5 „ 16 „ Fängt an, dem Anfangsbilde der Morphinwirkung zu ähneln. Dabei sind feine Zitterbewegungen der Haut zu bemerken.
5 „ 20 „ Rect.-Temp. 39,0, Resp. 18/10 Sec.
5 „ 27 „ 0,02 Normorphin. Bleibt, in unnatürliche Stellungen gebracht, ruhig sitzen.
5 „ 42 „ Harn: Zucker —.
5 „ 45 „ Rect.-Temp. 39,0.

Normorphin (Kymographion).

Kaninchen 58, 1800 g, Resp. 17/10 Sec., Druck 92 mm Hg.

10 Uhr 30 Min. 0,02 intravenös.
10 „ 35 „ 0,02. Resp. 15/10 Sec. Nach jeder Injection schnell vorübergehende Drucksenkung auf 48, 56 mm Hg.
10 „ 38 „ 0,02.
10 „ 41 „ Krampfhafte Bewegungen, Drucksteigerung. Dauernde Unruhe. Resp. 18/10 Sec. Druck 120 mm Hg. Cornealreflex abgeschwächt, Atmung etwas mühselig. Exspiration forciert, Druck 106 mm Hg.
10 „ 44 „ 0,04. Vorübergehende Drucksenkung nach der Injection auf 72 mm Hg. Atmung flacher 13/10 Sec.
10 „ 47 „ Unruhe, krampfartige Zitterbewegungen. Convulsionen. Druck 110 mm Hg.



10 Uhr 50 Min. Resp. 13/10 Sec. Druck 106 mm Hg.
11 „ — „ Abgebrochen. Kein Rauschzustand. Dosis 0,08 g.

Normorphin (Kymographion-Kurve).

Kaninchen 50, 2200 g.

11 Uhr 50 Min. Resp. 9/10 Sec. Druck 94 mm Hg.
11 „ 54 „ **0,02** intravenös. Sofort geringe Drucksenkung 52 mm Hg, die schnell wieder zur Norm zurückgeht. Resp. 9/10 Sec.
11 „ 56 „ Resp. 8/10 Sec. Druck 82 mm Hg.
12 „ — „ **0,02**. Wieder vorübergehende geringe Drucksenkung auf 60 mm Hg.
12 „ 1 „ Resp. 9/10 Sec. Druck 82 mm Hg.
12 „ 12 „ **0,04**. Vorübergehende Drucksenkung auf 42 mm Hg.
12 „ 14 „ Resp. 7/10 Sec. Druck 62 mm Hg.
12 „ 15 „ Resp. 6/10 Sec. Druck 68 mm Hg. Tier liegt absolut ruhig, atmet mühelos, Cornealreflex normal.

Normorphin (Kymographion).

Kaninchen 2000 g, Resp. 6/10 Sec.

12 Uhr 43 Min. 0,02 intravenös. Resp. 8/10 Sec.
12 „ 45 „ Resp. 6/10 Sec.
12 „ 46 „ 0,04.
12 „ 47 „ Resp. 9/10 Sec.
12 „ 52 „ Resp. 8/10 Sec.
12 „ 53 „ 0,02. Resp. 7/10 Sec.

Tier bleibt während des ganzen Versuchs ruhig. Harn o. B.

Hund, 5100 g. Puls 26/10 Sec., Resp. 6/10 Sec. Pupillen mittel.

11 Uhr 19 Min. 0,05 subcutan Normorphin. hydrochlor.
11 „ 22 „ Brechbewegungen ohne Erbrechen.
11 „ 25 „ Gähnt. Resp. 4/10 Sec.
11 „ 30 „ Macht kranken Eindruck, der Kopf senkt sich nieder, erhebt sich wieder.
11 „ 32 „ Das Tier wehrt sich gegen zunehmende Schlafsucht, der Kopf sinkt, wird dann wieder gehoben.
11 „ 35 „ Idem.
11 „ 40 „ Im Einschlafen, Augen geschlossen.
12 „ — „ Idem.
12 „ 10 „ Stuhlentleerung. Bild des Haschischhundes von Fränkel (Arch. f. exp. Path. Bd. 49).
12 „ 30 „ Steht und taumelt, Kopf gesenkt, Augen halb geschlossen.
1 „ 5 „ Liegt gestreckt in Schlafstellung.
1 „ 25 „ Sitzt apathisch in einer Ecke, Kopf gesenkt, Salivation.
1 „ 55 „ Idem. Atemfrequenz 18 pro Minute. Harn reduziert.

Normorphin.

Rana temporaria. Herz freigelegt. Frequenz pro Minute 36—40—40.

4 Uhr 36 Min. Injection von 0,02 Normorphin subcutan.
4 „ 38 „ Frequenz pro Minute 46—46.
4 „ 39 „ „ „ „ 46—44.
4 „ 44 „ „ „ „ 44.
4 „ 45 „ 0,02.
4 „ 47 „ Frequenz pro Minute 44—44—42. Es macht den Eindruck, als ob der Ventrikel kleiner geworden sei; die diastolische Dehnung ist unvollkommen.
4 „ 49 „ Frequenz pro Minute 40.
4 „ 52 „ „ „ „ 32—40.
5 „ 7 „ „ „ „ 32—33—32.
6 „ — „ „ „ „ 28. Herz schlaff, ungenügend gefüllt.

Dihydromorphin.

27. 6. Rana esculenta. 42 g.

9 Uhr 5 Min. 0,01 g subcutan.
9 „ 15 „ Nihil.
9 „ 17 „ 0,01.
9 „ 28 „ Nihil.
10 „ — „ Gesteigerte Reflexerregbarkeit.
4 „ — „ Erregbarkeit hat abgenommen, ist aber immer noch stärker als normal. An der Schlagfolge des Herzens hat sich nichts geändert.



Dihydronormorphin.

27. 6. Esculenta, 42 g.
9 Uhr 5 Min. 0,01 subcutan.
9 „ 15 „ 0.
9 „ 17 „ 0,01.
9 „ 28 „ 0.

29. 6., 10 Uhr — Min. Maximale Reflexerregbarkeitssteigerung. Liegt platt auf dem Bauch, auf jegliche Berührung maximaler Strecktetanus.
4 Uhr — Min. Idem.

1. 7. Immer noch übererregbar.

Dihydromorphin.

Kaninchen 1600 g, Puls 39/10 Sec., Resp. 25/10 Sec.
5 Uhr 2 Min. 0,005 intravenös (Ohr).
5 „ 5 „ Tier lässt den Kopf sinken. Resp. 11/10 Sec.
5 „ 15 „ Resp. 11/10.
5 „ 20 „ 0,005, Resp. 10/10 Sec. Tier liegt flach auf dem Boden.
5 „ 24 „ Resp. flach 7/10 Sec., Puls 19/10 Sec., 20/10 Sec., klein, irregularis.
5 „ 30 „ Cornealreflex abgeschwächt. Resp. 7/10 Sec., sehr flach. Bleibt kataleptisch in jeder beliebigen Lage.
5 „ 40 „ Resp. 6/10 Sec.
5 „ 55 „ 8/10 Sec., Resp. wird tiefer, das Tier erholt sich.

Dihydronormorphin (Fieberversuch).

Kaninchen, 2300 g.
7 Uhr 30 Min., Rect.-Temp. 39,4.
8 „ — „ „ 39,4, 15 ccm Heuinfus subcutan.
9 „ — „ „ 39,6.
9 „ 30 „ „ 40,0.
10 „ 20 „ „ 40,6.
10 „ 25 „ „ 0,1 Dihydronormophin subcutan.
11 „ — „ „ 39,5.
11 „ 30 „ „ 38,5.
12 „ — „ „ 38,2.
12 „ 30 „ „ 38,1.
1 „ — „ „ 38,0.
2 „ 40 „ „ 38,0.
4 „ — „ „ 38,2, Allgemeineindruck normal, Resp. 7/10.
5 „ — „ „ 38,5.
6 „ — „ „ 39,1.

31. 7., 10 Uhr — Min. Rect.-Temp. 39,9.

Pentamethylendimorphin.

Kaninchen, 1800 g, Resp. Druckschreiber in der Carotis, Trachealcanüle.
4 Uhr 43 Min. 0,005 intravenös (Ohr), geringe Pulsverlangsamung, Atmung unverändert.
4 „ 45 „ 0,005. Atmung wird flach, verlangsamt.
4 „ 47 „ Krämpfe.
4 „ 48 „ Atmung setzt ganz aus. Druck bleibt dauernd hoch, Puls sehr verlangsamt (Kurve), wiederholte Convulsionen.
4 „ 53 „ Exitus. Lähmung des Atemcentrums, Vagusreizung.

Pentamethylendimorphin.

Hund, 8,9 kg, Puls 21/10 Sec., Resp. 13/30 Sec.
3 Uhr 57 Min. 0,05 subcutan.
4 „ 5 „ Resp. 33/30 Sec., 36/30 Sec. Macht etwas schläfrigen Eindruck.
4 „ 10 „ Erbrechen. Schläfrig, schwankt leicht.
4 „ 15 „ Resp. 36/30 Sec.
4 „ 18 „ Resp. 21/30 Sec.
4 „ 25 „ 0,045.
4 „ 30 „ Taumelt.
4 „ 35 „ Resp. 15/30 Sec., 18/30 Sec.
4 „ 40 „ Macht wieder normalen Eindruck.
5 „ 30 „ Normal.



Pentamethylendinormorphin.

Rana esculenta, 67 g.

8 Uhr — Min. 0,02 subcutan.
9 „ — „ Bleibt in Rückenlage einige Zeit liegen. Kann sich aber wieder erheben.
9 „ 45 „ Extremitätenreflexe +. Hypotonie, Katalepsie.
10 „ 10 „ Extremitätenreflexe sehr abgeschwächt.
12 „ 25 „ Dreht sich spontan aus Rücken- in Bauchlage. Herz blossgelegt: ziemlich schlaff. Nervus ischiadicus freigelegt: normal erregbar.

Rana esculenta, 32 g.

3 Uhr 35 Min. 0,005 subcutan.
3 „ 45 „ Bleibt bis 4 Uhr in Rückenlage liegen. Reflexe +. Ruhiger als normal, sonst o. B.
16. 5. normal.

Pentamethylendinormorphin. $C_{16}H_{14}O \begin{cases} NH \\ OH \\ O\,.\,(CH_2)_5 - O \end{cases} \begin{matrix} NH \\ OH \end{matrix} \rangle C_{16}H_{14}O$

Kaninchen, 1800 g, Resp. 28/10 Sec.

11 Uhr 50 Min. 0,005 intravenös (Ohrvene).
11 „ 52 „ Resp. 28/10 Sec., 28/10 Sec., sonst o. B.
12 „ — „ 0,005.
12 „ 3 „ Resp. 24/10 Sec.
12 „ 9 „ Resp. 26/10 Sec.
12 „ 15 „ 0,005, Resp. 22/10 Sec. Etwas unregelmässig.
12 „ 30 „ 0,005. Keine Allgemeinerscheinungen. Rect.-Temp. 39,2.
1 „ 30 „ Tier völlig normal.

Codein. phosph.

Kaninchen, 1700 g, Resp. 20/10 Sec., Puls 35/10 Sec.

3 Uhr 15 Min. 0,02 (Ohrvene).
3 „ 30 „ 0,01. Resp. und Puls unverändert.
3 „ 40 „ Aengstlich, schreckhaft. Resp. beschleunigt, Puls unverändert. Hockt am Boden.
3 „ 50 „ 0,01, Resp. 18/10 Sec. Vorübergehend vertieft.
3 „ 55 „ Kopfhaltung unsicher, schwankend, leichtes Zittern des ganzen Körpers. Sinkt auf die Unterlage.
4 „ 3 „ 0,02, Resp. 17/10 Sec. Flach hockend, Kopf auf dem Boden. Schreckhaft.

Verabreichte Dosis: 0,035 pro Kilogramm. Grenze der krampferregenden Dosis.

Norcodein.

Kaninchen, 1600 g.

11 Uhr 33 Min. 2 ccm der nicht ganz 1proc. Lösung in 0,9 NaCl.
11 „ 53 „ Keine Erscheinungen. 2 ccm.
12 „ 13 „ Keine Erscheinungen.
12 „ 14 „ 5 ccm.
12 „ 32 „ Keine Erscheinungen.
12 „ 34 „ 5 ccm.
1 „ — „ Keine Allgemeinerscheinungen.

Dasselbe Tier wird nachmittags zu einem Kymographionversuch verwendet; 4 ccm derselben Lösung, also fast 0,04 intravenös, rufen nur vorübergehende Drucksenkung hervor von 80 auf 64 mm Hg. Puls von 20 auf 16 in 5 Secunden. Am Darm von innen appliciert allmählich lähmend.

Oxyaethylnorcodein. $C_{16}H_{14}O \begin{cases} NCH_2\,.\,CH_2OH \\ OCH_3 \\ OH \end{cases}$

Rana esculenta, 42 g.

5 Uhr 5 Min. 0,02 subcutan.
5 „ 15 „ Nihil.
5 „ 27 „ Noch lebhaft, bleibt aber in Rückenlage liegen, Extremitäten von normalem Tonus. Reflexe o. B.
5 „ 30 „ Dreht sich spontan wieder um.
7 „ — „ Normal.



Rana tempor., 34 g, Herz blossgelegt, Puls 11/10 Sec.
5 Uhr 20 Min. 0,02 subcutan.
5 „ 22 „ Puls 8/10 Sec.
5 „ 23 „ „ 7/10 „ Kräftige Systole.
5 „ 27 „ „ 7/10 „
5 „ 32 „ „ 7/10 „
5 „ 45 „ „ 7/10 „
5 „ 52 „ „ 7/10 „ Systole kräftig. Herz erschlafft nicht völlig.
6 „ 20 „ „ 7/10 „

Oxyaethylnorcodein. $C_{16}H_{14} \begin{cases} NCH_2 . CH_2OH \\ OCH_3 \\ OH \end{cases}$

Kaninchen, 1700 g, Rect.-Temp. 39,5, Puls 42/10 Sec., Resp. unregelmässig etwa 16—20/10 Sec.
6 Uhr 3 Min. 0,01 in die Ohrvene.
6 „ 8 „ 0,01.
6 „ 25 „ 0,01.
6 „ 38 „ 0,02.
6 „ 44 „ Puls 40/10 Sec., Resp. unverändert.
7 „ — „ 0,01.
7 „ 15 „ Tier sieht lebhaft umher, keine objectiv wahrnehmbare Veränderung.

Essigsäureester des Norcodeins schwach sauer. $C_{16}H_{14}O \begin{cases} N . CH_2COOC_2H_5 \\ OCH_3 \\ OH \end{cases}$

Kaninchen, 1800 g, Puls 38/10 Sec., 40/10 Sec.; Resp. 22/10 Sec., 27/10 Sec.
5 Uhr 1 Min. 0,01 intravenös (Ohr).
5 „ 7 „ 0,01. Flach auf dem Boden, Augen halb geschlossen, reagiert noch auf Anruf. Resp. 20/10 Sec.
5 „ 15 „ 0,01.
5 „ 18 „ Wie 5 Uhr 7 Min., Resp. 8/10 Sec., 12/10 Sec.
5 „ 30 „ 0,02. Leichtester Grad von Narkose.
5 „ 32 „ Resp. 14/10 Sec.
5 „ 42 „ Resp. 11/10 Sec., 12/10 Sec., Puls 37/10 Sec. Regelmässig und kräftig.
5 „ 50 „ 0,01. Resp. 13/10 Sec., 14/10 Sec.
6 „ 10 „ Normal.

Propylnorcodein HCl-Salz. $C_{16}H_{14}O \begin{cases} NC_3H_7 \\ OCH_3 \\ OH \end{cases}$

Kaninchen, 2200 g, Rect.-Temp. 39,6, Puls 45/10 Sec., Resp. 14/10 Sec., 23/10 Sec.
5 Uhr 35 Min. 0,02 (Ohrvene) 0.
5 „ 45 „ 0,02.
5 „ 50 „ 0,02. Vorübergehende Beschleunigung d. Resp.
Wirkt deutlich lähmend auf den isolierten Kaninchendarm.

Benzylcodein. $C_{16}H_{14}O \begin{cases} NCH_2 . CH_2 . C_6H_5 \\ OCH_3 \\ OH \end{cases}$ (Präparat vom 16. 6.)

Kaninchen 1700 g.
10 Uhr 9 Min. Puls 39/10 Sec., Resp. 24/10 Sec.
10 „ 12 „ 0,01 intravenös (Ohr), Resp. sofort deutlich verlangsamt 8/10 Sec.
10 „ 15 „ Tier ganz ruhig.
10 „ 21 „ Puls 21/10, klein.
10 „ 25 „ 0,005. Resp. 4/10 Sec. Kopf sinkt zu Boden.
10 „ 26 „ Deutlicher Cheyne-Stokes.
10 „ 28 „ Atemstörung dauert an, Reflexe +.
10 „ 29 „ Puls klein.
10 „ 32 „ Schliesst die Augen, ausgesprochene Katalepsie, bleibt in abnormen Stellungen ohne Gegenaction.
10 „ 42 „ Puls 42/10.
10 „ 44 „ Kopf gehoben, Resp. verlangsamt.
10 „ 46 „ 0,01.
10 „ 48 „ Kopf sinkt; Atempausen, Pupillen weit.



11 Uhr — Min. Puls 11/10 Sec., Augen halb geschlossen.
11 „ 20 „ Hebt den Kopf, normaler Eindruck.

18. 6. Lebt. In einem 2. Versuch nach 0,035 typische Atemlähmung bei mässig narkotischer Wirkung.

Benzylnorcodein in H_2SO_4 gelöst, eine Spur sauer. $C_{16}H_{14}O \langle {NCH_2C_6H_5 \atop {OCH_3 \atop OH}}$

Kaninchen, 1800 g, Resp. 14/10 Sec.

6 Uhr 20 Min. 0,02 intravenös (Ohrvene), grosse Unruhe während der Injection. Resp. 16/10 Sec.
6 „ 30 „ 0,02. Injection wird gut vertragen. Resp. 12/10 Sec.
6 „ 35 „ Allgemeinzustand normal.
6 „ 40 „ 0,02. Resp. 12/10 Sec.
6 „ 47 „ Nihil.
6 „ 57 „ 0,02.
7 „ 15 „ Normal.

Résumé: Indifferent. Beim Frosch subcutan ebenfalls indifferent.

Acetophenoncodein. $C_{16}H_{14}O \langle {NCH_2 . CO . C_6H_5 \atop {OCH_3 \atop OH}}$

Kaninchen, 1750 g, Rect.-Temp. 39,5, Puls 40/10 Sec., Resp. 20/10 Sec.

5 Uhr 47 Min. 0,02 intravenös (Ohr).
5 „ 50 „ 0,02.
5 „ 53 „ Kopf auf dem Boden. Katalepsie angedeutet. Resp. 14/10 Sec., 18/10 Sec.
5 „ 57 „ Katalepsie deutlicher. Resp. 12/10 Sec.
6 „ 5 „ 0,01.
6 „ 11 „ Resp. 8/10 Sec., Puls 29/10 Sec.
6 „ 15 „ Resp. 8/10 Sec., 10/10 Sec. Erhebt den Kopf, lässt ihn aber wieder sinken.
6 „ 20 „ Rect.-Temp. 38,8.
6 „ 27 „ Fast normal.

Résumé: Geringe Atemverlangsamung, vorübergehende leichte Narkose.

Dihydronorcodein.

Kaninchen, 2100 g. Druckschreiber in der Carotis, Trachealcanüle.

5 Uhr 32 Min. 0,1 intravenös (Ohr) langsame Injection. Nach 0,08 sinkt der Druck allmählich.
5 „ 35 „ Blutdruck beträgt nur noch die Hälfte des Anfangswertes.
5 „ 36 „ Druck steigt wieder.
5 „ 45 „ Normal.
5 „ 48 „ Normal. Resp. ist unverändert geblieben.

Amidonorcodein. $C_{16}H_{13}NH_2O \langle {NH \atop {OCH_3 \atop OH}}$

Kaninchen, 1800 g. Druckschreiber in der Carotis, Trachealcanüle. Resp. 8/10 Sec.

4 Uhr 45 Min. 0,02 intravenös (Ohr).
4 „ 46 „ Resp. 10/10 Sec.
4 „ 47 „ 0,02.
4 „ 48 „ Resp. 12/10 Sec.
4 „ 49 „ 0,04. Resp. 10/10 Sec., 12/10 Sec. Druck bleibt unverändert.
4 „ 50 „ 0,02.
4 „ 51 „ Resp. 13/10 Sec.
4 „ 52 „ Resp. 15/10 Sec.
4 „ 53 „ Resp. 18/10 Sec.
4 „ 54 „ 0,05. Resp. 10/10 Sec.
4 „ 56 „ Resp. 14/10 Sec., 16/10 Sec.
4 „ 58 „ Resp. 15/10 Sec.
5 „ 10 „ Resp. 11/10 Sec., 10/10 Sec. Tier zeigt nach dem Abspannen keine Narkose. 0,15 indifferent. Rect.-Temp. 38,2.



Hydrazinnorcodein.

$C_{16}H_{14}O \begin{cases} N \cdot NH_2 \\ OCH_3 \\ OH \end{cases}$ in H_2SO_4 in Lösung gebracht, schwach sauer.

Kaninchen, 1800 g. Resp. 15/10 Sec., Rect.-Temp. 39,2, Puls 33/10 Sec.

11 Uhr 17 Min. 0,005 intravenös (Ohrvene).
11 „ 18 „ Resp. 16/10 Sec.
11 „ 19 „ Puls 33/10 Sec.
11 „ 20 „ 0,01.
11 Uhr 21 Min. Resp. 18/10 Sec.
11 „ 23 „ 0,01.
11 „ 25 „ Resp. 17/10 Sec., Puls 36/10 Sec.
11 „ 26 „ 0,01.
11 „ 27 „ Resp. 19/10 Sec.
11 „ 29 „ 0,01.
11 „ 30 „ Resp. 18/10 Sec.
11 „ 32 „ 0,01.
11 „ 33 „ Resp. 20/10 Sec., Puls 36/10 Sec.
11 „ 35 „ 0,01.
11 „ 45 „ 0,02.
11 „ 49 „ Resp. 19/10 Sec.
0,085. Keine Allgemeinerscheinungen.
12 „ 9 „ Rect.-Temp. 38,3.
12 „ 20 „ Rect.-Temp. 39.
12 „ 30 „ Harn: 0 Eiweiss, 0 Zucker.

Nordionin.

Kaninchen, 2300 g. Rect.-Temp. 39,1, Puls 43/10, Resp. unregelmässig.

1 Uhr — Min. 0,02 (Ohrvene).
1 „ 10 „ 0,02.
1 „ 35 „ 0,02.
1 „ 38 „ Resp. 14/10 Sec., Puls 43/10 Sec. Pupillen mittelweit. Kaum wahrnehmbare Beruhigung.

Dionin.

Kaninchen, 2100 g. Puls 41/10 Sec., Resp. wechselnd.

12 Uhr 55 Min. Injection (intravenös) von **2 ccm** einer 1,047 proc., d. h. einer der 1 proc. Nordioninlösung äquimolekularen Lösung.
1 „ 5 „ Nihil.
1 „ 7 „ 2 ccm.
1 „ 14 „ Liegt mit offenen Augen flach auf dem Boden, Kopf auf der Unterlage. Reagiert noch lebhaft auf äussere Eindrücke.
1 „ 30 „ 2 ccm.
1 „ 37 „ Resp. 16/10 Sec., Puls 38/10 Sec.
1 „ 50 „ 2 ccm.
2 „ — „ Wie 1 Uhr 14 Min., Pupillen mittelweit.

Norapomorphin.

Weisser Hund, sehr munter, 6 kg. Rect.-Temp. 38,8, Puls 26/10 Sec., Resp. 20/30 Sec.?

4 Uhr 20 Min. 0,0032 subcutan.
4 „ 25 „ Nihil.
4 „ 30 „ Resp. 10/30 Sec.
4 „ 33 „ 0,0032 subcutan.
4 „ 35 „ Lehnt halb sitzend an der Kätigwand, verfolgt aber aufmerksam, was um ihn vorgeht.
4 „ 38 „ Augenzwinkern, Kopf nach vorn geneigt.
4 „ 40 „ Schlafsucht, Resp. 6/30 Sec. Gurren im Leib.
4 „ 42 „ Augen halb geschlossen, Kopf sinkt nach vorn, richtet sich wieder auf, gegen den Schlaf kämpfend.
4 „ 50 „ Die Schläfrigkeit hat abgenommen, doch ist er noch immer ruhiger als normal.
4 „ 52 „ Zusammengekauert. Resp. 10/30 Sec. Das Gurren im Leib hält noch an.
5 „ — „ 0,0128.
5 „ 2 „ Erbrechen, Unruhe, kann sich nicht auf den Beinen halten.
5 „ 5 „ Erbrechen. Resp. 10/30 Sec.
5 „ 7 „ Sitzt ruhig, an die Wand gelehnt, in sich zusammengesunken, Kopf auf die Schulter geneigt. Gurren im Leib.

5 Uhr 15 Min. Kopf auf der Unterlage; wird wieder gehoben, sinkt gleich darauf wieder zurück. Stöhnt, wird unruhig.
5 „ 16 „ Reichliches Erbrechen.
5 „ 18 „ Kopf auf dem Boden.
5 „ 27 „ Abgang von geformtem und ungeformtem Stuhl.
5 „ 33 „ Steht unsicher, schräg an die Wand gelehnt, Kopf herabgesunken (Eindruck wie bei Normorphin beschrieben).
5 „ 35 „ Contractionen des Leibes.
5 „ 47 „ Sinkt bei jedem Versuch zu stehen in sich zusammen.

Apomorphin.

Kaninchen 18, 1600 g. Resp. 30/10 Sec., Puls 48/10 Sec, Rect.-Temp. 39,2.
5 Uhr 34 Min. 0,0169 in die Ohrvene. Beginnt sofort zu taumeln, wird sehr unruhig, Resp. ungemein rasch. Springt schreckhaft herum, geht rückwärts, schlägt mit den Hinterbeinen heftig auf den Boden. Schnüffelt, schluckt.
5 „ 55 „ Rect.-Temp. 38,8. Nagt auf dem Boden herum.
6 „ 10 „ Aufregungszustand dauert an, nagt an allen hingereichten Gegenständen, frisst aber nicht.
6 „ 50 „ Idem, sitzt geduckt, schreckhaft, schlägt wütend mit den Hinterbeinen auf den Boden.
7 „ — „ Rect.-Temp. 39,6.

Katzenversuche.

Normorphin.

Katze, 2200 g.
10 Uhr 30 Min. Resp. 4/10 Sec., Rect.-Temp. 39,2. Pupillen mittelweit.
10 „ 34 „ 0,05 g Normorphin subcutan.
10 „ 36 „ Schnalzt und schleckt mit der Zunge. Heftige Brechbewegungen.
10 „ 48 „ Resp. 4/10 Sec.
11 „ — „ Leichte Schreckhaftigkeit bei Berührung des Käfigs.
11 „ 30 „ Zunehmende Schreckhaftigkeit, springt gegen die Wand, Pupillen weit.
12 „ — „ Dreht sich um die eigene Achse — typische Morphinerscheinung — läuft aufgeregt im Käfig herum, Halluzinationen?
12 „ 5 „ Idem.
12 „ 15 „ Raserei.
12 „ 30 „ Springt in die Höhe.
1 „ — „ Grösste Erregung, Atmungsbeschleunigung.
2 „ — „ Tod.

Dihydromorphin.

Katze, 1700 g. Puls 49/10 Sec., Rect.-Temp. 38,2. Resp. unregelmässig, da das lebhafte Tier heftig widerstrebt. Pupillen mittelweit.
11 Uhr 10 Min. 0,05 subcutan.
11 „ 15 „ Sitzt still in der Ecke, gegen Geräusch sehr schreckhaft.
11 „ 20 „ Unruhe, maximal erweiterte Pupillen.
11 „ 22 „ Läuft aufgeregt im Käfig herum, kein Erbrechen.
11 „ 30 „ Aengstliche, scheue Bewegungen, dreht sich um die eigene Achse, läuft wie verfolgt umher.
11 „ 45 „ Idem.
11 „ 55 „ Keine deutliche Respirationsbeschleunigung.
12 „ — „ Die Erregung nimmt noch zu.
3 „ 30 „ Aufgeregt, Salivation, Pupillen weit.
4 „ 30 „ Aufregung, nimmt keine Nahrung.
5 „ 30 „ Springt aufgeregt und ängstlich im Käfig herum.

27. 6, 8 Uhr a. m. Noch immer erregt und schreckhaft. Seit Beginn des Versuchs kein Harn gelassen.

28. 6. Schreckhaft.

29. 6. Liegt auf der Seite. Tod gegen 12 Uhr mittags. Gewicht 1420 g.

Dihydronormorphin.

Katze, 1800 g.
10 Uhr 40 Min. 0,05 subcutan.
10 „ 42 „ Erbrechen, Pupillen weit.
10 „ 44 „ Steht ruhig da, leckt die Schnauze. Würgen.
10 „ 49 „ Hockt apathisch in der Ecke.



11 Uhr 10 Min. Etwas ängstlich.
11 „ 17 „ Die Scheu nimmt zu.
11 „ 25 „ Aengstliche, etwas schwankende Bewegungen.
11 „ 45 „ Läuft ängstlich, ratlos, taumelnd hin und her, dreht sich um die eigene Achse.
12 „ — „ Aufregung nimmt noch zu.
12 „ 20 „ Taumelt gegen die Käfigwand, sehr aufgeregt.
4 „ — „ Taumelnder Gang, Zusammenfahren beim Anklopfen an den Käfig. Rect.-Temp. 38,4.

Pentamethylendimorphin. $C_{16}H_{14}O \begin{cases} NCH_3 \\ OH \\ O(CH_2)_5 - O \end{cases} \begin{matrix} NCH_3 \\ OH \\ \end{matrix} OC_{16}H_{14}$

Katze, 1700 g. Puls 41/10 Sec., Resp. 10/10 Sec., 18/10 Sec., Rect.-Temp. 39,2. Pupillen mittelweit.

11 Uhr 55 Min. 0,05 subcutan.
12 „ — „ Resp. 12/10 Sec. Sitzt auffallend ruhig, Augen halb geschlossen, Kopf sinkt vornüber, kämpft mit dem Schlaf.
12 „ 5 „ Resp. 16/10 Sec. Lehnt halb liegend an der Käfigwand, unfähig sich aufrecht zu halten, Maul geöffnet.
12 „ 7 „ Abgang von geformtem und ungeformtem Stuhl.
12 „ 9 „ Resp. 26/10 Sec., etwas unregelmässig. Läuft langsam im Käfig herum, kläglich schreiend.
12 „ 15 „ Resp. 39/10 Sec., Rect.-Temp. 38,5.
12 „ 16 „ Resp. 30/10 Sec. Liegt stark dyspnoisch auf der Seite, Augen halb geschlossen.
12 „ 17 „ Resp. 26/10 Sec., Puls 35/10 Sec.
12 „ 20 „ Schläft, reagiert nicht auf Berührung, Reflexe +. Resp. 24/10 Sec.
12 „ 22 „ Hebt den Kopf wieder, Pupillen sehr eng.
12 „ 25 „ Resp. 33/10 Sec.
12 „ 28 „ Richtet sich auf, sitzt.
12 „ 33 „ Liegt wieder mit geschlossenen Augen. Resp. 22/10 Sec.
12 „ 50 „ Liegt lang ausgestreckt, wie schlafend. Resp. 13/10 Sec.
1 „ 35 „ Schläft ruhig. Resp. 10/10 Sec.
2 „ — „ Idem.
2 „ 15 „ Abgang von dünnem Stuhl.
2 „ 25 „ Liegt, fast völlig gelähmt, mitunter krampfhafte Bewegungen, versucht aufzustehen, krampfhaft zuckende Resp. 5/10 Sec. Reflexe stark herabgesetzt.
2 „ 35 „ Idem. Allgemeine krampfhafte Zuckungen, stark dyspnoische Atmung. Resp. 5/10 Sec.
2 „ 50 „ Tod.

Section: Darmschleimhaut anämisch, sonst o. B.

Pentamethylendinormorphin.

Katze mittelgross.

5 Uhr 7 Min. 0,042 subcutan.
5 „ 12 „ Sitzt etwas apathisch da, leckt andauernd die Schnauze.
5 „ 13 „ Brechbewegungen, Schlucken, Pupillenweite unverändert.
5 „ 15 „ Augen halb geschlossen. Häufige Einziehungen des Leibes.
6 „ 25 „ Sitzt immer noch ruhig in der Ecke, etwas schreckhaft, fährt bei Berührung des Käfigs zusammen. Resp. 24/60 Sec. Pupillen wie oben.

XXV.

Ueber das N-Allylnorcodein, einen Antagonisten des Morphins.

Von

Julius Pohl.

(Mit 8 Kurven im Text.)

Durch v. Braun[1]) ist eine Methode angegeben worden, das am N gebundene Alkyl in Alkaloiden abzuspalten. Die pharmakologische Bedeutung dieses Verfahrens liegt vielleicht weniger darin, dass die entalkylierten Körper neue überraschende Wirkungen[2]) zeigen, als vielmehr darin, dass wir das abgespaltene Alkyl durch andere Gruppen ersetzen können und hierdurch eine zielbewusste partielle Synthese in diesem grossen Gebiet möglich geworden ist.

Als Beleg hierfür mögen Erfahrungen wiedergegeben werden, die ich mit einem auf meinen Wunsch zuerst von Herrn Prof. v. Braun, sodann von der Fabrik Hoffmann-La Roche synthetisierten N-Allylnorcodein gemacht habe. Seit Jahren halte ich es für wünschenswert, an Stelle der meistbenützten, empirisch gefundenen Erregungsmittel der Atmung bessere synthetisch dargestellte auszuproben. Dem von G. Bry[3]) beschriebenen, in dieser Richtung wirksamen p-Oxyphenyläthylbenzylamin, sowie dem Aminomethylhydrinden haftet der Uebelstand an, neben der Wirkung auf die Respiration noch Nebenwirkungen auszulösen, so dass bei ihrer klinischen Erprobung nur vorsichtig abgestufte Dosen empfehlenswert wären. In den zu beschreibenden Noralkaloiden liegen Stoffe vor, die bereits in geringer Dosis deutliche centralerregende Eigenschaften zeigen, während toxische Nebenwirkungen ganz zurücktreten.

Laboratoriumserfahrungen bestimmter Art haben mich veranlasst, Allylderivate verschiedensten Baues auf ihre pharmakologischen Wirkungen hin untersuchen zu lassen. Diese Erfahrungen, die in ihren Einzelheiten von H. Piazza[4]) veröffentlicht wurden, haben die Erkenntnis gebracht, dass die Allylgruppe unter bestimmten Verhältnissen die Respirationsenergie steigert: wie die Allylsenföle ausgesprochen local reizend wirken, so gibt es andere Allylverbindungen, die das Lungenparenchym hyperämisieren, andere wieder, die vorwiegend auf Leber- und Nierenfunctionen ändernd einwirken. So lag der Wunsch nahe, diese Reizwirkung in alkaloidischen Stoffen auf das centrale Nervensystem zu lenken. Die vorstehend veröffentlichte Untersuchung Heimanns hat

1) Berl. Ber. Bd. 47. S. 2312.

2) s. Arbeit Heimann in diesem Heft.

3) Diese Zeitschr. Bd. 16.

4) Dieses Heft. S. 318.



ergeben, dass dem Normorphin, dem Norcodein und homologen Verbindungen gegenüber den Ausgangsalkaloiden eine meist quantitativ abgeschwächte, nur vereinzelt qualitativ veränderte Wirkung zukommt. Wie ändert sich nun die Grundwirkung des Morphins, des Codeins nach Einführung der Allylgruppe?

Zur Uebersicht sei es gestattet, die Formeln der hierher gehörigen Alkaloide anzuführen.

I. $C_{16}H_{14}O\left\langle\begin{array}{l}NCH_3\\OH\\OH\end{array}\right.$ Morphin.

II. $C_{16}H_{14}O\left\langle\begin{array}{l}NCH_3\\OCH_3\\OH\end{array}\right.$ Codein.

III. $C_{16}H_{14}O\left\langle\begin{array}{l}NH\\OCH_3\\OH\end{array}\right.$ Norcodein.

IV. $C_{16}H_{14}O\left\langle\begin{array}{l}NC_3H_5\\OCH_3\\OH\end{array}\right.$ N-Allylnorcodein.

V. $C_{16}H_{14}O\left\langle\begin{array}{l}NH\\OC_3H_5\\OH\end{array}\right.$ O-Allylnormorphin.

VI. $C_{16}H_{14}O\left\langle\begin{array}{l}NCH_3\\OC_3H_5\\OH\end{array}\right.$ [1]) O-Allylmorphin.

Das O-Allylnormorphin (Formel V) machte selbst in relativ grossen Dosen von 0,1 g intravenös bei einem 1600 g-Kaninchen keine wesentlichen Erscheinungen; hingegen ist das nun ausführlich zu behandelnde N-Allylnorcodein (Formel IV) eigenartig wirksam; die Substitution am cyklisch gebundenen N ist somit wesentlich anders als die am phenolischen Hydroxyl des Morphins (vgl. auch die Bemerkung über die Morphinmethine S. 382).

Das N-Allylnorcodein wird im Sinne folgender Gleichung aus Norcodein mit Allyljodid gewonnen.

$$2\cdot\left(C_{16}H_{14}O\left\langle\begin{array}{l}NH\\OCH_3\\OH\end{array}\right.\right)+C_3H_5J=C_{16}H_{14}O\left\langle\begin{array}{l}NH\,.\,JH\\OCH_3\\OH\end{array}\right.+C_{16}H_{14}O\left\langle\begin{array}{l}NC_3H_5\\OCH_3\\OH\end{array}\right.$$

Analyse (von Braun):

0,1448 Substanz (SP = 92—93°)

0,0956 H_2O, 0,3912 CO_2

Ber.: C = 73,85 pCt. H = 7,08 pCt.

Gef.: C = 73,68 pCt. H = 7,39 pCt.

Ich benütze die Gelegenheit, um sowohl Herrn Prof. v. Braun als auch der Fabrik Hoffmann-Laroche wärmsten Dank für Darstellung des Präparates zu sagen.

I.

Kleine Dosen dieses Körpers, z. B. 0,04 g, sind subcutan ohne sichtbare Wirkung. Erst nach Wiederholung dieser Menge treten leichte Zuckungen, Unruhe des Tieres, leichte Respirationsbeschleunigung, alles aber nur vorübergehend auf. Intravenös bedingen 0,02 g zunächst gar keine centralen Störungen, insbesondere fehlt jede Spur von Narkose. Die gleiche Menge Morphin, auf demselben Wege gereicht, bedingt natürlich ausgesprochene Verlangsamung der Atmung, Schlafsucht usw. Geht

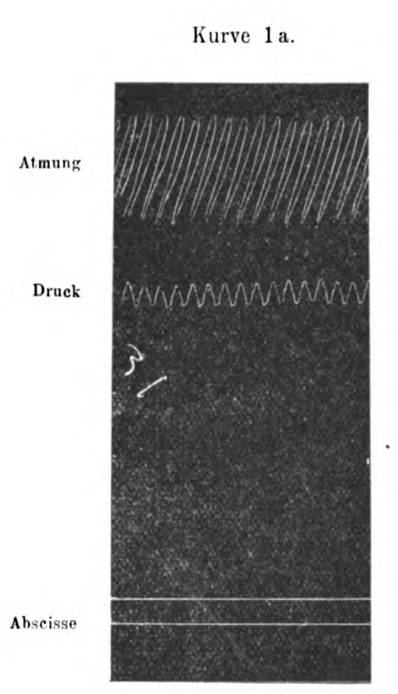
1) Ueber dieses Allylmorphin (Formel VI), das weniger narkotisch und nicht respirationslähmend, wohl aber depressorisch auf den Blutdruck wirkt, siehe eine Bemerkung in Therap. Monatsh. 1915. Nr. 4. S. 218 und ausführlichen Bericht von A. Mayor und B. Wiki in Revue médicale de la Suisse romande. Bd. 35. H. 1.

man über diese Dosen hinaus, so entwickeln sich deutliche Erregungserscheinungen. Das Tier wird unruhig, Krämpfe leichtester Art treten vorübergehend auf, die Respirationsfrequenz nimmt zu. Gerade letzteres Phänomen bestimmte mich, den Antagonismus gegen das intensivste aller, die Respiration lähmenden Gifte, das Morphin selbst, zu untersuchen.

Besser als weitläufige Beschreibungen lehrt ein Blick auf die Kurve 1a, b, c den Erfolg des Norallylnorcodeins: sofortige Beschleunigung der verlangsamten Atmung. Das methodische Verfahren bestand

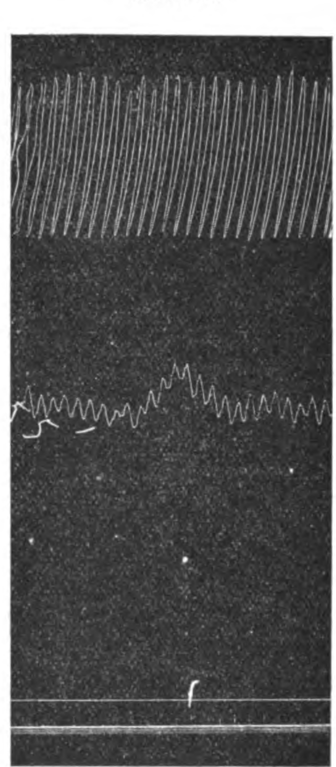
Kaninchen, 2000 g. 21. 11.

Kurve 1a.



Normalatmung, Normaldruck um 11 Uhr 31 Min.

Kurve 1c.



11 Uhr 55 Min. (Fortsetzung von b).

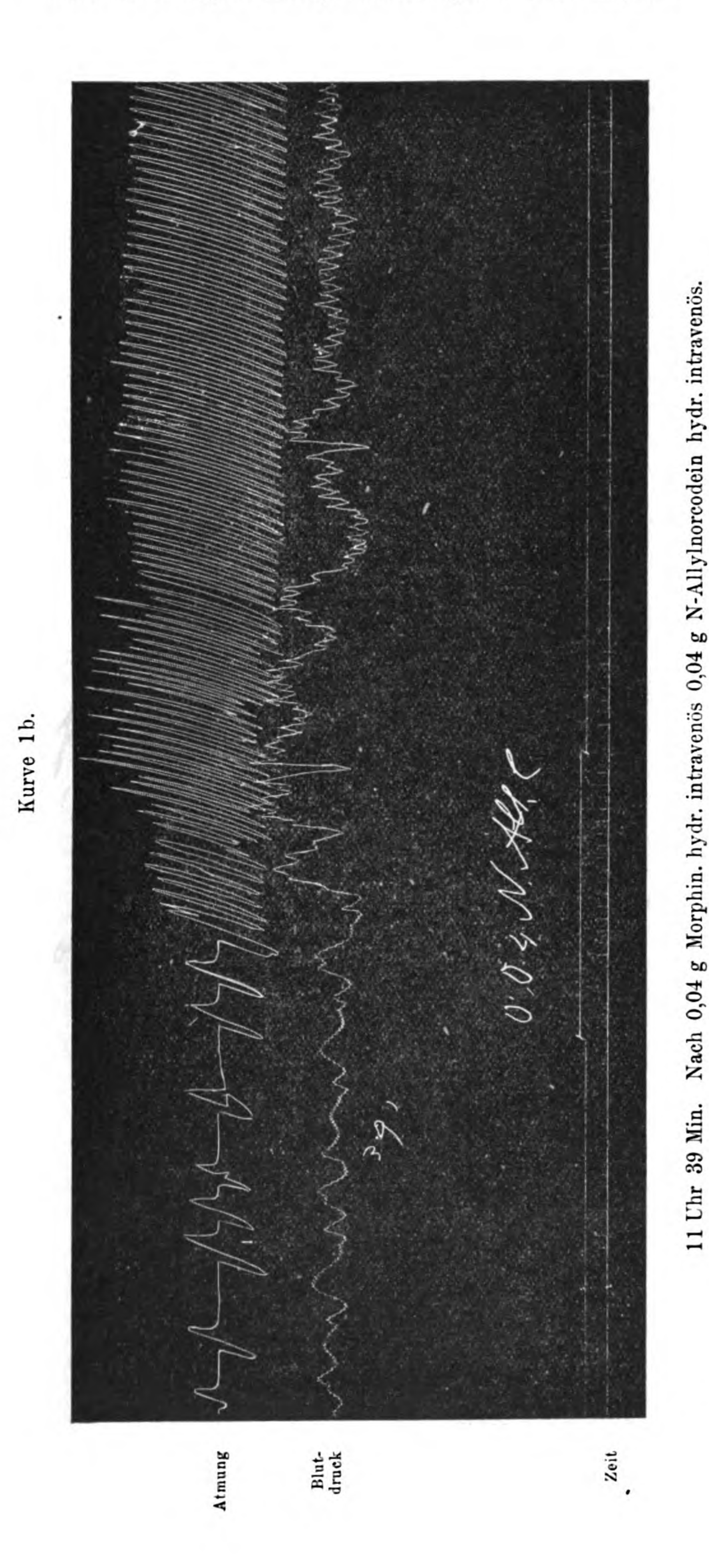
darin, dass die Tiere durch eine Trachealcanüle atmeten, von der eine Verbindung zu einer Registriertrommel geht. Die Kurven bringen neben der Zahl nur das relative Volumen der Atmung, da nur ein Teil des Atmungsstromes verzeichnet wird.

Spritzt man zuerst N-Allylnorcodein, so ist hinterher Morphin, selbst in ausserordentlich grossen Gaben (0,5 g!) völlig wirkungslos auf die Atmung (Kurve 2a, b, c, d). Für noch energischer auf die Atmung gilt die Wirkung des Diacetylmorphins, des Heroins; auch gegen dieses ist das N-Allylnorcodein von prompter Wirkung (Kurve 3).

Für eine Vorstellung über das Wesen dieses Antagonismus war es wichtig zu wissen, wie sich die gleichzeitige Darreichung beider Stoffe

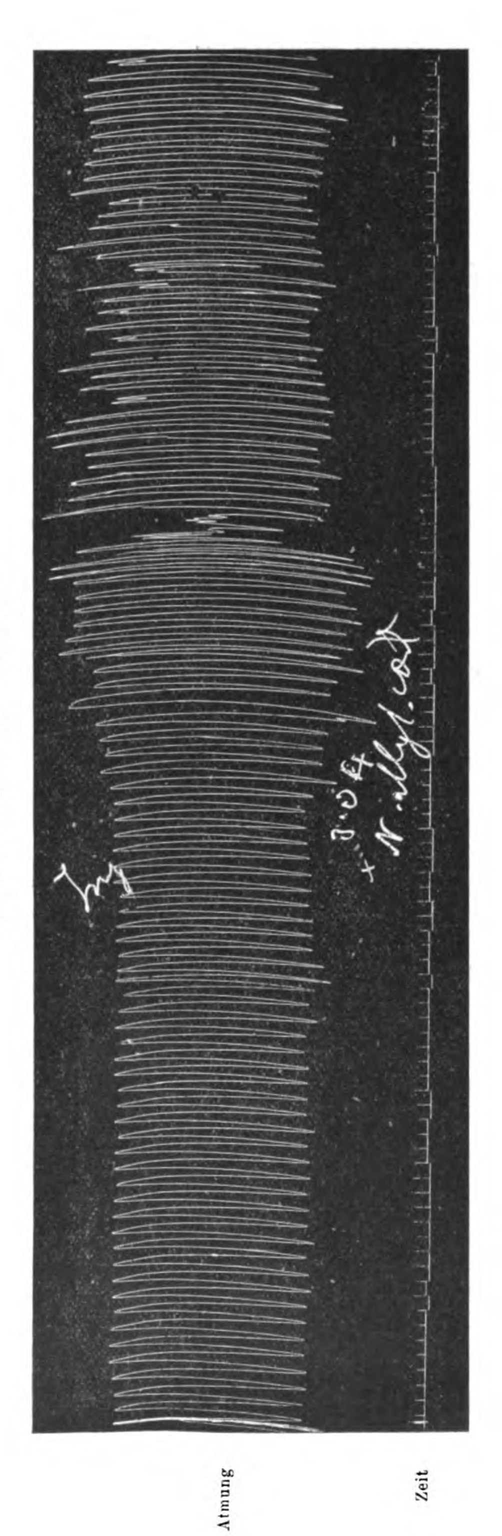


Kurve 1b.



11 Uhr 39 Min. Nach 0,04 g Morphin. hydr. intravenös 0,04 g N-Allylnorcodein hydr. intravenös.

Kaninchen, 2000 g. Kurve 2a.



Zuerst Normalatmung, dann um 12 Uhr Injection von 0,04 g N-Allylnorcodein intravenös.

Kurve 2b.

Atmung

Zeit

12 Uhr 6 Min. Injection von 0,02 g Morphin.

Kurve 2d.



Atmung um 11 Uhr 35 Min. nach 0,52 g Morphin.

Kurve 2c.



12 Uhr 28 Min. Nach 0,44 g Morphin wird 0,08 g Morphin in toto also 0,52 g injiciert.

Kurve 3.

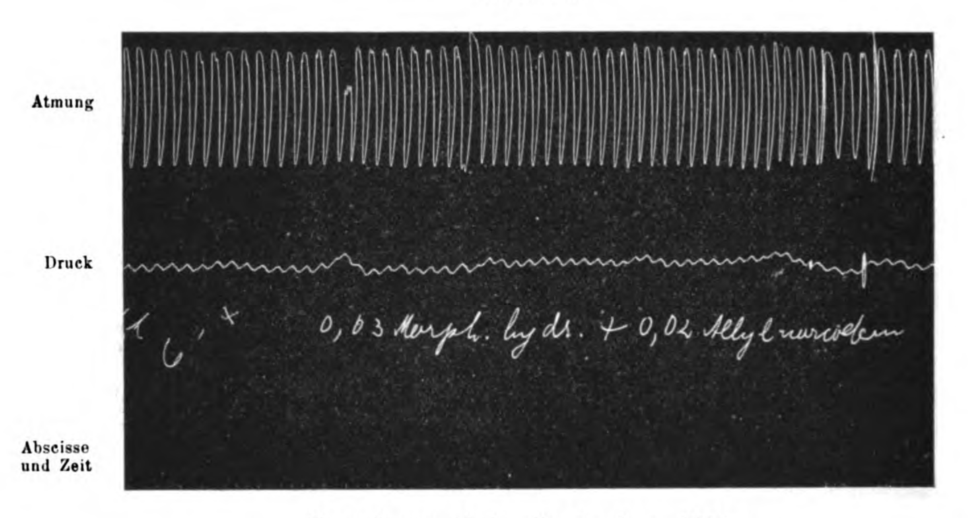


Kaninchen, 2000 g. 10 Uhr 26 Min. und 10 Uhr 28 Min. je 0,005 g Heroin. 10 Uhr 33 Min. **0,04** g N-Allylnorcodein.

äussert (Kurve 4a, b, c): die Morphinwirkung kommt nicht zur Entwicklung. Ja selbst die geringe Dosis von 0,005 g N-Allylnorcodein ist deutlich imstande, die Wirkung von 0,03 g Morphin zu mindern, wie Kurve 5 zeigt. Dass somit die Gefahren des Morphins bezüglich der Atmung selbst

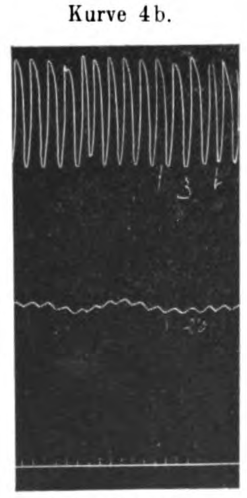
durch kleine Dosen des N-Allylnorcodeins abgeschwächt werden können, ist hiermit wohl sicher bewiesen. Inwieweit aber hierdurch auch die feineren Einwirkungen auf das Gehirn verändert werden, kann nur eine

Kurve 4a.



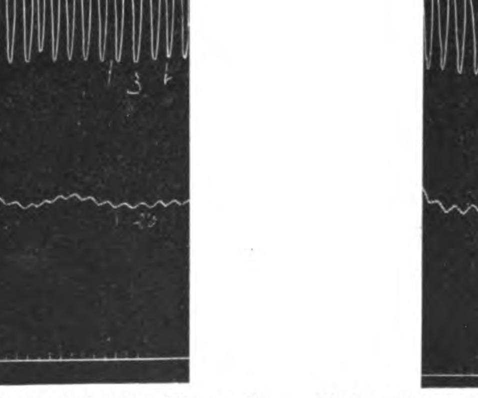
Versuch vom 28. 7. Kaninchen, 2500 g.
Intravenöse Injection von 0,03 g Morph. hydr. + 0,02 g Allylnorcodein; keine Wirkung auf Atmung und Blutdruck.

Kurve 4b.



10 Min. nach der Injection (Kurve 5).

Kurve 4c.



Nach weiterer intravenöser Injection von 2 mal 0,02 g Morphin.

Weitere Injection (intravenös) von 0,04 g Morphin blieb ebenso wirkungslos. Die Dosis von 0,02 g Allylnorcodein genügte, um die Wirkung von mehr als **0,1 g** Morphin aufzuheben.

genaue klinische Beobachtung am Menschen lehren (s. auch Hundeversuch S. 378).

Als traditioneller Antagonist des Morphins wird das Atropin empfohlen. Wie wenig es leistet, lehren nachfolgende Zahlen:

Kaninchen, 1100 g. Normalatmung $6\frac{1}{2}$ Resp. in 10 Sec.

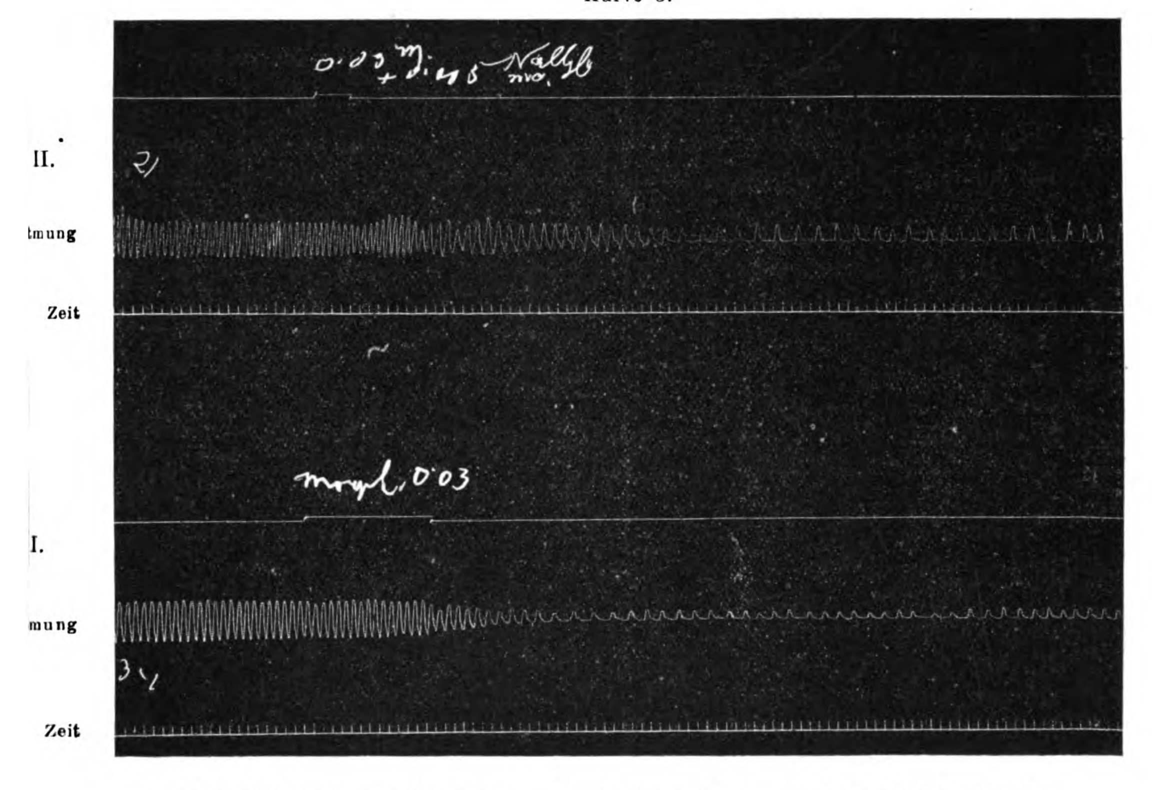
Nach 0,02 g Morphin. hydrochl. respirat. Pausen von 12 Sec., dann 3 Resp. in 10 Sec.

„ 0,01 g Atropin. sulf. 3—4 Resp. in 10 Sec.,

hingegen „ 0,01 g N-Allylnorcodein $8\frac{1}{2}$! Resp. in 10 Sec.

Verglichen mit der Atropinschwefelsäure Trendelenburgs[1]) ist N-Allylnorcodein wohl der sicherere Antagonist; während ich mit diesem Körper nie einen Versager hatte, finde ich, dass der Atropinester entweder nur bei ganz kleinen Morphindosen oder bei wiederholter Darreichung kleiner Gaben wirksam ist. Nun ist es Erfahrungstatsache, dass auf Kaninchen abgeteilte Dosen von Morphin anders, und zwar vor-

Kurve 5.



Zwei gleich schwere Kaninchen. Tier I. Respiration vor und nach 0,03 g Morphin. Tier II. Respiration nach 0,03 g Morphin + 0,005 g N-Allylnorcodein.

wiegend schwächer wirken als eine einmalige massive Dosis. Für die praktische Verwendung wird gerade diese sichere respirationserregende Wirkung des N-Allylnorcodeins selbst nach ausserordentlich grossen Gaben Morphin wohl von Wichtigkeit sein. Bevor aber überhaupt an die praktische Consequenz meiner Beobachtung gedacht wird, möge noch ein Versuch am Hunde Platz finden, wiewohl in bezug auf die Empfindlichkeit der Atmung das Kaninchen dem Menschen ähnlicher ist als der Hund.

1) Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 73. S. 118.



Hund von 9 kg Gewicht. (Respiration durch vorgelegten Korb geschrieben.)

11 Uhr 4 Min.	Subcutan 0,08 g Morphin. hydrochlor.
11 „ 7 „	Erbrechen. Respiration beschleunigt. Erst 12 Uhr volle centrale Morphinwirkung, Tier liegt ruhig. Respiration verlangsamt, oberflächlich: $^1/_2$ so tief als normal; Augen fast geschlossen, Tier schlafsüchtig, Kopf gesunken.
12 „ 4 „	Intravenös **0,04** g N-Allylnorcodein. Tier wird sofort munter, die Augen weit offen, blickt umher, die Respiration zur normalen Intensität zurückgekehrt.
12 „ 8 „	Bewegt den Kopf, sieht sich um.
12 „ 10 „	Kopf sinkt wieder.
12 „ 12 „	Schläft wieder.
12 „ 17 „	**0,04** g N-Allylnorcodein. Wird sofort unruhig, erwacht vollständig, blickt herum.
12 „ 25 „	wieder typisches Morphinbild, aber kräftige Respiration von normalem Charakter.

Ich möchte diesen Versuch dahin zusammenfassen, dass das N-Allylnorcodein, wenn auch nur vorübergehend, so doch sicher eine auffällige Minderung der cerebralen Symptome beim Hunde hervorgerufen hat, somit homologe klinische antagonistische Wirkungen zu erwarten sind.

II.

Der Angriffspunkt des N-Allylnorcodeins ist natürlich ein centraler. Da die vorherige Darreichung desselben die Morphinwirkung nicht aufkommen lässt, die nachherige die entwickelte Morphinwirkung aufhebt, so möchte ich die Vorstellung aussprechen, dass unser Präparat nicht auf die allerletzten oder centralsten der als Atemcentrum bezeichneten Zellencomplexe wirkt; oder aber, wenn man sich das (doppelseitige) Atemcentrum als eine einzige Zelle vorstellt, dann wirkt das N-Allylnorcodein auf die Peripherie dieser Zelle, das Morphin auf ihr Centrum, und da die Wurzeln der Atemnerven mit den peripheren Teilen der Zelle zusammenhängen müssen, wird es verständlich, dass Erregung der peripheren Teile die Lähmung der centralen überwindet. Also ebenso wie das Muscarin nach vorhergehender Nicotinwirkung am Froschherzen im Verhältnis zum Nicotin peripherer angreift, so tritt hier selbst nach heftiger Atemstörung durch das Morphin die Erregung gewisser Atemnervenursprünge in Erscheinung. Es schien mir zur Klärung dieser durchaus noch nicht spruchreifen Anschauung von Interesse, festzustellen, wie andere Formen von Atemstillstand durch N-Allylnorcodein beeinflusst werden. Zunächst sei ein Versuch mit elektrischer Reizung der centralen Vagusursprünge gebracht (Kurve 6). Uebereinstimmend mit den Angaben Lewandowskys[1]) riefen ganz schwache elektrische Reize regelmässig exspiratorische Stillstände hervor. 0,01 und 0,02 g N-Allylnorcodein waren aber nicht imstande, derartige atemhemmende Impulse aufzuheben.

Ein anderer Fall von Stillstand der Atmung ist in der Apnoe gegeben. Da nach Anschauung einer Reihe von Autoren die durch die künstliche Atmung gesetzte Lungenvaguserregung, nach Annahme anderer jedoch der Kohlensäuremangel (bzw. O-Ueberschuss) als Ursache desselben

1) Du Bois' Archiv f. Physiol. 1896. S. 195.

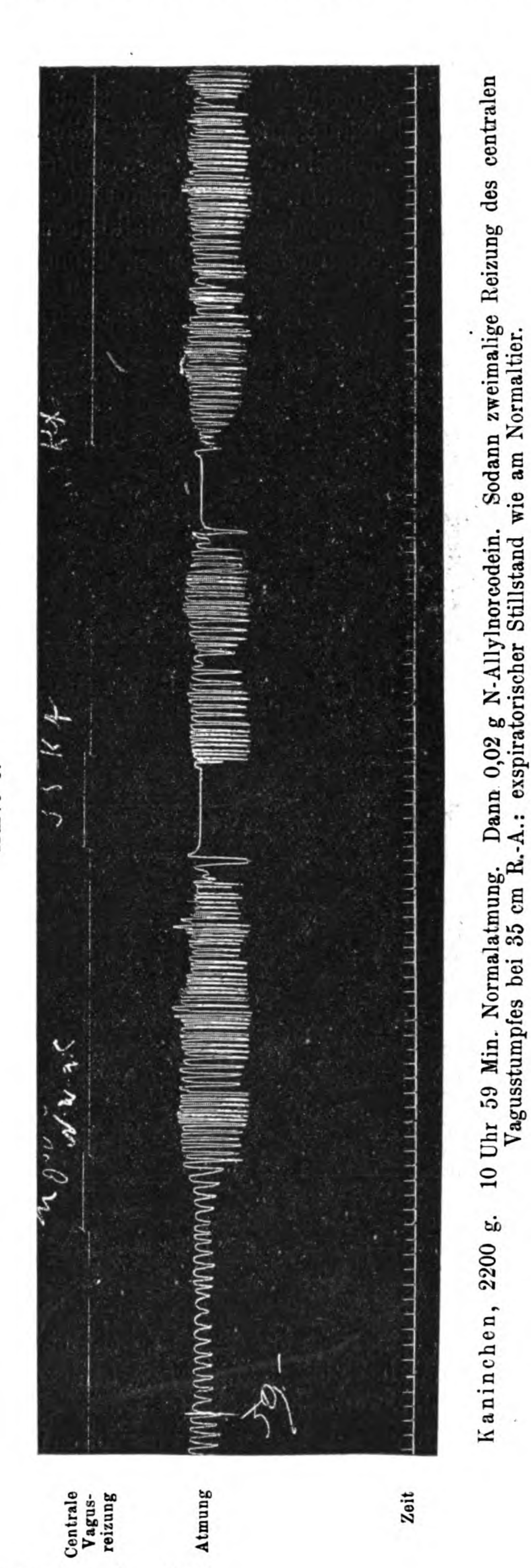


angenommen wird, so hat nachfolgender Versuch eine gewisse principielle Bedeutung (Kurve 7).

Es wird künstlich respiriert, nach einer Anzahl (100) künstlicher Respirationen der Registrierapparat in Bewegung gesetzt und die Dauer der Apnoe bestimmt. Sodann dasselbe und N-Allylinjection.

Der Versuch lehrt, dass N-Allylnorcodein imstande ist, die Dauer der apnoischen Pause deutlich zu verkürzen, ja sogar die apnoische Atmungshemmung recht beträchtlich zu verkürzen, ihr entgegen zu wirken. Es spricht dieses, zusammengehalten mit obigem Vagusversuch, gegen die Theorie der Vaguserregung als Ursache der Apnoe.

Ein dritter chemischer Weg zur Erregung von Atemverlangsamung, Atemausfall ist in der Benützung des Tetramethylammoniumchlorids [Jodlbauer[1])] gegeben. Meine Erfahrung mit diesem Körper ging dahin, dass zwar die respirationslähmende Gewalt des Tetramethylammoniumchlorids durch N-Allylnorcodein abgeschwächt, die sonst sichere tödliche Dosis desselben abgeschwächt werden kann, aber nur nach einer Periode von ausserordentlich deutlicher Atemstörung; ein völliges Ausschalten der Tetramethylammoniumchloridwirkung findet nicht statt.



Kurve 6.

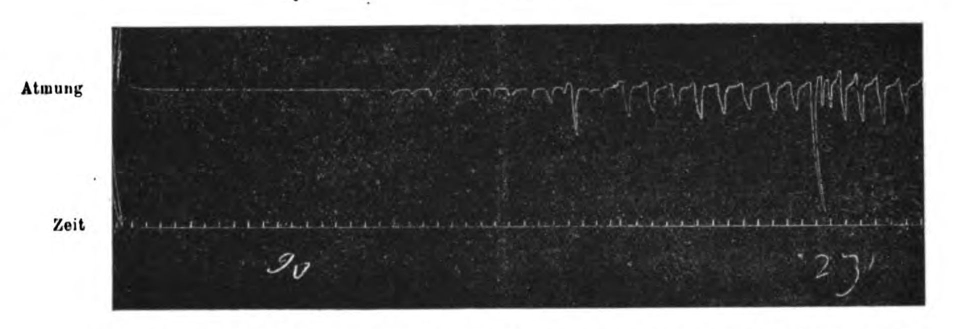
Kaninchen, 2200 g. 10 Uhr 59 Min. Normalatmung. Dann 0,02 g N-Allylnorcodein. Sodann zweimalige Reizung des centralen Vagusstumpfes bei 35 cm R.-A.: exspiratorischer Stillstand wie am Normaltier.

1) Archives internat. de Pharmakodynamie. 1900.



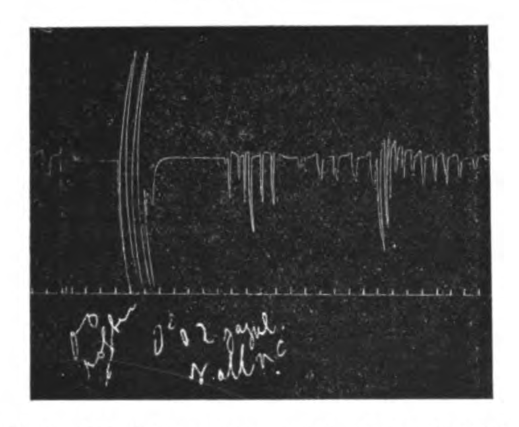
Während die bisher benützten chemischen Stoffe mit Sicherheit Störungen der Respiration hervorrufen lassen, ist dies bei einigen weiteren, in diesem Sinne wirksamen Stoffen nicht möglich, z. B. bei Aconitin, bei Nicotin, Blausäure und Magnesiumsulfat. Mit diesen Stoffen eine auf das Atemcentrum isolierte Wirkung von irgendwie längerer Dauer hervorzurufen, gelingt nicht. Die Atemstörungen sind nach grossen Dosen dieser Substanzen allzu intensive, nach kleinen allzu vorübergehende, um irgend einen Antagonisten ausproben zu können.

Kurve 7a.



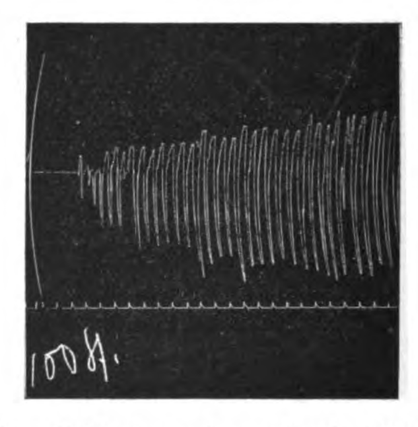
Atempause nach **90** Stössen des Respirationsapparates von etwa **20** Secunden Dauer, dann Einsetzen der normalen Atmung.

Kurve 7b.



Nach 100 Kolbenstössen wird 0,02 g N-Allylnorcodein injiciert. Nach **3** Secunden tritt die Atmung ein.

Kurve 7c.



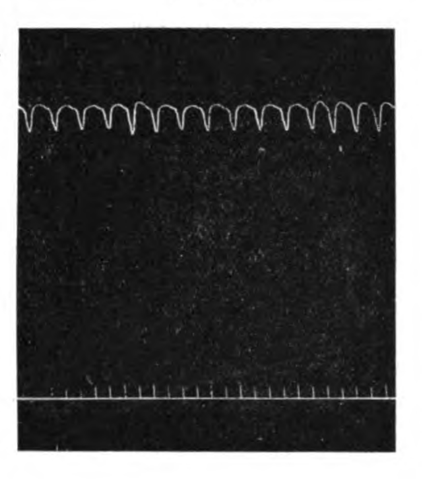
Etwa 10 Minuten nach vorstehender Allylinjection ist eine apnoische Erregung nach weiteren 100 künstlichen Respirationen nur ganz kurzdauernd.

Mit Rücksicht auf die eventuelle praktische Verwendung des N-Allylnorcodeins habe ich noch jene Störungen der Atmung, die nach narkotischen Stoffen der Fettreihe, z. B. Chloroform, Aether, Chloral auftreten, untersucht; aber auch hier gelingt es durchaus nicht, regelmässig andauernde Respirationslähmung hervorzurufen. Ich verfüge hier nur über einen Chloralhydratversuch, der aber positiv ausgefallen ist (Kurve 8a, b, c) und unter allen Umständen zu einer klinischen Erprobung des N-Allylnorcodeins bei den so häufigen Asphyxien, Atemstörungen nach den genannten Stoffen

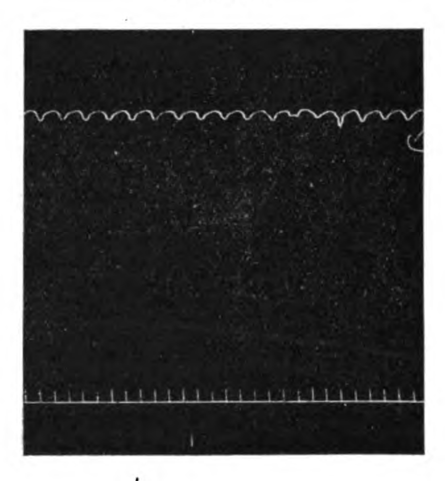
aufmuntert. Auch beim Veronal gelang es mir nicht, eine genügend lang andauernde Atemlähmung, die Voraussetzung zur Prüfung unserer Substanz, herbeizuführen. Jedenfalls wirkt das N-Allylnorcodein am energischsten gegen seinen Ursprungskörper, gegen das Morphin.

Während Morphin auf Katzen typisch erregend wirkt, mangelt dem N-Allylnorcodein diese Wirkung.

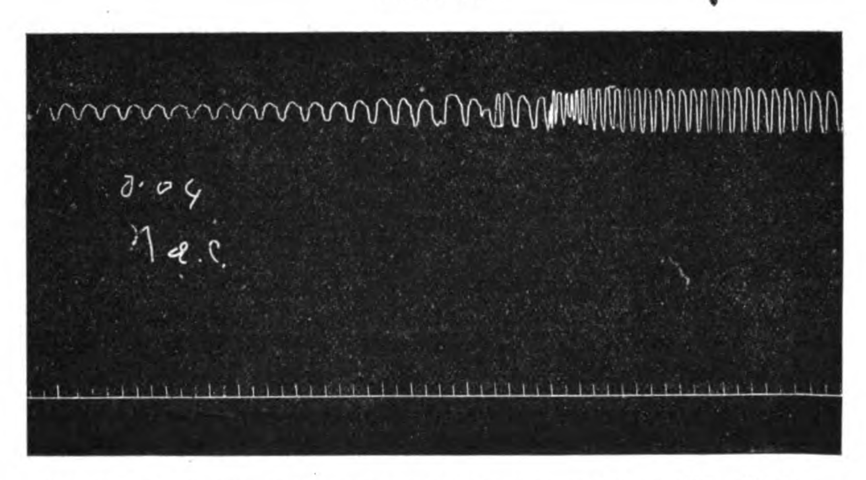
Kurve 8a.



Kurve 8b.



Kurve 8c.



Kurven 8a, 8b Atembewegungen nach subcutan gereichtem Chloralhydrat.
Kurve 8c (Fortsetzung von b) nach 0,04 intravenös gegebenem N-Allylnorcodein.

Eine 2400 g schwere Katze erhielt 9 Uhr 28 Min. 0,05 g N-Allylnorcodein subcutan.

9 Uhr	38 Min.		Würgen, Erbrechen.
9 „	40	„	Pupillen unverändert, Schnurren.
10 „	—	„	Tier ruhiger als normal. Bis 10 Uhr 35 Min. keine Erscheinungen.
10 „	35	„	0,05 g N-Allylnorcodein subcutan.
11 „	10	„	Lasst den Kopf sinken.
11 „	40	„	Völlig normal. Lebt am nächsten Tage.

Unser Präparat entwickelt somit zu 0,1 g nur schwach narkotische Effecte bei dieser Species.

Das dem N-Allylnorcodein nahestehende, durch Hydratation gewonnene Allyldihydronorcodein wirkt im Princip dem N-Allylnorcodein gleich, vielleicht anfangs sogar etwas stärker.

Von weiteren, dem Morphin nahestehenden Verbindungen stand mir noch zur Verfügung das Allylmorphimethin, das mit dem Methylmorphimethin zu vergleichen war.

Gegenüber dem Methylmorphimethin, das intravenös am Kaninchen Drucksenkung und schwere Respirationsstörungen auslöst, ist das Allylmorphimethin wenig wirksam. Ausser Schwanken des Kopfes nach Art des Schlafsüchtigen, Augenschliessen ist objectiv nichts zu beobachten

Ebenso fehlt dem Diallylmorphimethin $C_{16}H_{13}O \begin{cases} N(C_3H_5)_2 \\ OCH_3 \\ OH \end{cases}$ ein die Respiration erregender Einfluss: mit der Aufhebung der Ringbindung des allylierten N in den Methinen verliert die Allylgruppe ihre specifische Kraft![1])

III.

Es könnte wie ein paradoxer Umweg erscheinen, dass ein Allylderivat des Morphins synthetisiert wurde, um gegen diese Basis einen Antagonisten zu finden. Sind denn nicht die sonstigen Allylderivate einfacherer Zusammensetzung gleichsinnig wirksam? In dieser Richtung verfüge ich über Versuche mit Thiosinamin (dem Allylthioharnstoff), mit Allylamin, Allylformiat und einem Dimethylamin des Pentamethylenallyls, $C_3H_5 . (CH_2)_5 . N . (CH_3)_2$, und dem Allylglycosid. Alle diese Stoffe haben vielfach qualitativ eine dem N-Allylnorcodein homologe, quantitativ aber weit zurückstehende Kraft.

So macht es, wenn ich das bisherige Material berücksichtige, fast den Eindruck, als ob das N-Allylnorcodein nach Art eines specifisch eingestellten Antitoxins nur auf das Morphin wirke. Es liegt nahe, hierauf basierend, folgende Vorstellung zu entwerfen: Die structurelle Homologie beider Basen bedingt ihre Aufnahmemöglichkeit an gleicher Stelle oder, in modernen Bildern gesprochen, sie haben die gleichen haptophoren Gruppen, die gleichen Seitenketten, um in bestimmte Zellcomplexe (Atemcentrum) einzudringen; ob ihrer entgegengesetzten Wirkung nun auch einzelne entgegengesetzte physikalische Eigenschaften parallel gehen, die man jetzt als bedeutsam für das Zustandekommen narkotischer Wirkungen ansieht, dies festzustellen wäre sehr interessant. Hier wäre dann vielleicht ein Schlüssel für einen chemischen Unterschied solch elementarer Grundwirkungen, wie Erregung und Lähmung, zu suchen.

Es war erwünscht, festzustellen, ob auch andere chemische Complexe mit scharf umschriebener physiologischer Wirkung auf Einführung der Allylgruppe eine Steigerung derselben erkennen lassen: ich verglich zunächst ein Allyltheobromin mit Theobromin und Coffein quoad diuretischer Wirkung; ein Unterschied war nicht nachweisbar.

1) Ueber Einzelheiten der Wirkung der Morphimethine siehe die Arbeit H. Kögels aus Kionkas Institut, Archives intern. d. Pharmakodynamie. 1909. Bd. 19. S. 5.



XXVI.

Aus der urologischen Abteilung der allgemeinen Poliklinik (Vorstand: Hofrat A. v. Frisch und dem k. k. serotherapeutischen Institut (Vorstand: Hofrat R. Paltauf in Wien).

Ueber das Schicksal intravenös injicierten Milchzuckers beim gesunden, nephrectomierten und nephritischen Tier.

Von

Dr. **Oswald Schwarz,** und cand. med. **Erwin Pulay.**
Assistent der Abteilung.

I.

Zu den interessantesten Problemen des Kohlehydratstoffwechsels gehört seine letzte Phase: die Ausscheidung durch die Nieren. Die Bedeutung dieses Factors gewann erst in letzter Zeit erhöhte Wertung, wurde aber gleichzeitig dadurch eingeschränkt, dass man nur die Relation des Harnzuckers zum Blutzucker in Betracht zog. In einer vorhergehenden Mitteilung versuchte nun der eine von uns (Schwarz) zu zeigen, dass nicht nur der Zucker dem Blute, sondern der im ganzen Organismus verteilte die Grösse der Ausscheidung bestimmt. Die einzelnen Organe beteiligen sich je nach ihrer specifischen Capacität an der Bergung eines Zuckerüberschusses. Nun muss man sich darüber klar sein, dass das Wort „Capacität" gleichsam nur die algebraische Summe einer grossen Reihe teils bekannter, teils noch unbekannter Factoren zusammenfasst, die die Aufnahmefähigkeit und die effective Aufnahme im concreten Falle regeln. Ohne Anspruch auch nur auf annähernde Vollständigkeit möchten wir hier als Beispiele drei solcher Einflüsse hervorheben: Zunächst die Aufnahmebereitschaft eines Organs, die durch den Zustand des ganzen Organismus bestimmt ist, wie z. B. Glykogenarmut der Leber im Hunger und nach schwerer Arbeit, oder der Zustand des Körpers, wie ihn Schmid und Schlayer für die Oedementstehung als massgebend postulieren; dann der Löslichkeitszustand des Stoffes, der aufgenommen werden soll, z. B. der Harnsäure bei der Gicht oder des Zuckers unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Umständen nach der Ansicht Lepines. Endlich die Gangbarkeit der Wege zu diesen Depots; hierher gehört — wieder nur als einzelnes Beispiel angeführt — die Permeabilität der Gefässe, der bei allen Untersuchungen der Nierenfunction die grösste Bedeutung zugesprochen werden muss; so kann einmal eine Hyperglykämie, das andere Mal eine renale Retention nur durch Aenderungen der Durchlässigkeit der Gefässwände hervorgerufen oder verdeckt werden. Der experimentellen Prüfung dieser letzterwähnten Verhältnisse sind die folgenden Untersuchungen gewidmet. Allerdings darf man nicht übersehen, dass diesem Unternehmen recht grosse



Schwierigkeiten im Wege stehen, da wir ja immer den Organismus als Ganzes mit seinen zahlreichen Compensationsmöglichkeiten vor uns haben. Um diese Schwierigkeiten einigermassen zu umgehen, verwendeten wir als Testobject den Milchzucker. Da er ein blutfremder Stoff ist, war seine energische Elimination aus dem Blute zu erwarten, andererseits konnte für ihn als körperfremdes Element eine besondere Aufnahmebereitschaft irgendeines Organs oder Einflüsse des Allgemeinzustandes des Organismus kaum angenommen werden; da er endlich im normalen Stoffwechsel keine Rolle spielt, war zu hoffen, dass sein Verteilungsgesetz klar zum Ausdruck kommt.

Wir injicierten normalen Kaninchen intravenös eine bekannte Menge Milchzucker; hierauf wurde in gleichen Zeiten der Zucker im Harn und Blut bestimmt. Hieraus liess sich einerseits bestimmen, wieviel Procente des im Körper noch vorhandenen Milchzuckers sich im Blute und wieviel in den Geweben befinden, andererseits in welchem Verhältnis Blut- und Harnzucker zueinander stehen. In weiteren Versuchen wurden dieselben Relationen am nephrectomierten und nephritischen Tier bestimmt.

II. Methodik.

Die nächste Aufgabe war, eine Methode zu finden, den Milchzucker im Blute zu bestimmen.

Es war dies schon wiederholt versucht worden, unseres Erachtens aber mit ungenügender Technik. Pavy bestimmte die Glykämie nach Injection verschiedener Zucker; da er aber das Blut hydrolysierte, so bestimmte er auch den im Blute vorhandenen Traubenzucker mit, was die Resultate in uncontrollierbarer Weise beeinflusste, da es nicht bekannt ist, ob und wie sehr sich der normale Blutzucker nach solchen Zuckerinjectionen ändert. Dieselbe Aufgabe versuchte Bang mit seiner Mikromethode zu lösen. Auch ihn trifft derselbe Einwand wie Pavy, ausserdem aber ist seine Methode äusserst exact nur für den Traubenzucker ausgewertet; da aber jeder Zucker seine eigene Reductionszeit und sein Reductionsverhältnis für Kupfer hat, so entsprechen die von ihm gefundenen Zahlen wohl in keiner Beziehung der Wirklichkeit.

Für unsere Zwecke war es unbedingt nötig, den Milchzucker allein zu bestimmen. Die Methode, die wir zu diesem Zwecke ausarbeiteten, setzte sich aus drei Acten zusammen: Zunächst wurde das Blut enteiweisst, dann der Traubenzucker vergoren und endlich der Milchzucker titrimetrisch bestimmt.

ad 3) Entsprechend unserem Vorgehen bei der Ausarbeitung der Methode beginnen wir mit der Besprechung der Zuckerbestimmung. Wir wählten nach dem Vorgange von Möckel und Frank die Titration nach Bertrand. Da das Reductionsverhältnis des Milchzuckers von dem des Traubenzuckers wesentlich abweicht, so war die Methode entsprechend zu modificieren. Zunächst war die Kochzeit auf 6 Minuten zu verlängern, da nach den grundlegenden Untersuchungen von Soxhlet der Milchzucker erst nach dieser Zeit vollständig zersetzt ist. Zweitens ist das Reductionsvermögen des Milchzuckers ein ganz anderes als das des



Traubenzuckers; während letzterer Kupferoxyd im Verhältnis 1 : 10,52 zerlegt, ist die Relation für Milchzucker c. p. 1 : 7,39. Im Gegensatz zu Traubenzucker ist die Reductionskraft des Milchzuckers unabhängig von der Zuckerconcentration und der Concentration der Fehlingschen Lösung, wird aber durch einen Kupferüberschuss erhöht. Es war daher selbstverständlich, das Verhältnis 1 : 7 nicht einfach zu übernehmen, sondern für die Bertrandsche Kupferlösung neu auszuwerten. Als Ausgangssubstanz diente kristallisierter Milchzucker, der dreimal aus Wasser umkristallisiert, mit absolutem Alkohol ausgefällt und dann im Vacuum getrocknet wurde. Eine gewogene Menge Milchzucker wurde in 100 ccm Wasser gelöst; steigende Mengen dieser Lösung wurden mit je 10 ccm der Bertrandschen Lösungen versetzt, auf 50 ccm aufgefüllt und nach der Bertrandschen Vorschrift weiter verarbeitet.

Tabelle 1.

Zucker	Kupfer	Zucker	Kupfer	Zucker	Kupfer
5,0 mg	7,8 mg	20,0 mg	31,2 mg	35,0 mg	54,0 mg
7,5 „	11,7 „	22,5 „	35,1 „	37,5 „	57,9 „
10,0 „	15,6 „	25,0 „	39,0 „	40,0 „	61,9 „
12,5 „	19,5 „	27,5 „	42,9 „	42,5 „	65,8 „
15,0 „	23,4 „	30,0 „	46,8 „	45,0 „	69,7 „
17,5 „	27,3 „	32,5 „	50,4 „	47,5 „	73,6 „
				50,0 „	77,5 „

Die so erhaltenen Werte ordnen sich in eine Kurve ein, die in ihrem Anfangsteil einer Geraden entspricht, gegen die höheren Werte aber etwas flacher verläuft. Der Grund dieser Abweichung liegt darin, dass mit zunehmenden Milchzuckermengen der Kupferüberschuss immer geringer wird. Wie wichtig die Relation Zucker : Kupferoxyd ist, zeigen folgende Zahlen:

Bei Zusatz von je 5 ccm Bertrandscher Lösung statt der 10 ccm der Tabelle 1 reducieren:

Zucker	Kupferoxyd
15,0 mg	18,0 mg
20,0 „	24,2 „
25,0 „	30,4 „
30,0 „	36,5 „

Auf die gleiche Ursache — Variation der zugesetzten Kupfermengen — glauben wir eine andere Beobachtung zurückführen zu können, die uns von principieller Wichtigkeit für die Benutzung der Bertrandschen Methode zu sein scheint: Die in Tabelle 1 angeführten Zahlen wurden im Januar 1914 ausgewertet; als wir sie einige Monate später durch Stichproben controllieren wollten, erhielten wir Werte, die zwar untereinander sehr gut übereinstimmten, gegenüber den früher gefundenen aber durchwegs etwas zu niedrig waren. Die Richtigkeit der Einzelbestimmungen war in jeder Hinsicht garantiert, Fehlerquellen, die in der Milchzucker- oder Permanganatlösung liegen konnten, waren einwandfrei ausgeschaltet. Die Erklärung dieser Differenz schien uns nun folgende: Bei Herstellung



der Bertrandschen Kupferlösung wird das Kupferoxyd nur ungenau eingewogen, so dass es nicht unwahrscheinlich ist, dass zwei Lösungen hinsichtlich ihres Kupfergehalts nicht unerheblich voneinander abweichen, so dass in den zugesetzten 10 ccm verschiedene Mengen Kupferoxyd der Zuckerlösung angeboten werden. Ein Controllversuch bestätigte übrigens diese Annahme: Wir stellten mit einer neuen Kupferlösung einige Versuche an und erhielten eine Kurve, die wiederum zwischen der ersten und zweiten lag.

ad 1) Um das Blut zu enteiweissen, verwendeten wir die Fällung mit colloidalem Eisen. Ihre Verwendbarkeit für den gegebenen Fall erforderte einige Vorversuche. Schlayer hatte nämlich behauptet, dass Milchzucker durch Eisen zum Teil mitgefällt werde; obzwar schon Möckel und Frank (l. c.) diese Angaben nicht bestätigen konnten, überzeugten wir uns selbst durch genügend viele Versuche, dass der Milchzucker ebenso wenig wie Traubenzucker durch die Eisenfällung mitgerissen wird. Eine kleine Modification bei der Ausführung der Fällung sei noch erwähnt: Es gelang uns sehr häufig nicht, den durch kräftiges Schütteln erzeugten Schaum im Hals des Messkölbchens wieder zu entfernen. Wir fällten daher in einer Reibschale: 5 ccm Blut wurden mit 55 ccm destillierten Wassers verdünnt und unter kräftigem Umrühren schussweise die Eisenlösung (40 ccm für Vollblut) zugesetzt; nach kurzem Stehen wurde unter Zusatz von Essigsäure und Kochsalz die Fällung vollendet. Wir erhielten fast ausnahmslos klare Filtrate; der aliquote Teil, der weiter verarbeitet wurde, war auf ein Ausgangsvolumen von 100 ccm umzurechnen.

ad 2) Aus diesem Filtrat musste noch der im Blute enthaltene Traubenzucker entfernt werden. Die einzige hierfür verwendbare Methode war die Gärung. Nach einigen Versuchen mit einer Reincultur von Sacch. apiculatus Rhes. verwendeten wir gewöhnliche Bierhefe. Nach etwa 15stündiger Gärung bei 30° wurde die Hefe mit einigen Tropfen Eisenlösung ausgefällt und in einem aliquoten Teil des Filtrates endlich der Milchzucker bestimmt.

Im folgenden seien einige Versuchsbeispiele angeführt:

Versuch IV. 5 ccm Kaninchenblut + 42,1 mg Milchzucker, wiedergefunden 44,5 mg;
Differenz + 2,4 mg = 5,7 pCt.

Versuch V. 5 „ „ + 29,6 mg Milchzucker, wiedergefunden 31,2 mg;
Differenz + 1,6 mg = 5.4 pCt.

Versuch VI. 5 „ „ + 36,0 mg Milchzucker, wiedergefunden 36,9 mg;
Differenz + 0,9 mg = 2,5 pCt.

Versuch VIII. 5 „ „ + 28,7 mg Milchzucker, wiedergefunden 27,5 mg;
Differenz — 1,2 mg = 4,2 pCt.

Versuch IX. 5 „ „ + 28,8 mg Milchzucker, wiedergefunden 33,4 mg;
Differenz + 4,6 mg = 15,9 pCt.

Versuch XIII. 5 „ „ + 28,6 mg Milchzucker, wiedergefunden 29,1 mg;
Differenz + 0,6 mg = 2,1 pCt.

Wir haben im ganzen 21 Versuche angestellt; Versuch VI und XIII stellen die besten Resultate dar, Versuch IX das schlechteste; alle anderen bewegen sich in der Nähe der mitgeteilten Versuche IV, V und VIII.



In allen Versuchen nun mit Ausnahme von Versuch VIII und XVII wurde mehr Kupferoxyd reduciert, als dem zugesetzten Milchzucker entsprochen hätte, nur in den zwei erwähnten Versuchen zu wenig. Das verwendete Blut wurde vor dem Versuche frisch einem gesunden Kaninchen aus der Ohrvene entnommen; nur in Versuch IX wurde das Blut eines mit Gonokokken vorbehandelten Kaninchens verarbeitet; es ist möglich, dass das auffallend schlechte Ergebnis diesem Umstand zuzuschreiben ist. Die Fehlergrenze der Methode ist also ungefähr ± 5 pCt.

Als Ursache dieser Mehrreduction kommen zwei Factoren in Betracht: Reducierende Stoffe, die mit der Hefe oder als Gärungsproducte hinzukamen, und zweitens die Eigenreduction des Blutes. Ueber den Einfluss der ersteren sollten folgende Versuche Auskunft geben: Je 10 ccm einer Milchzuckerlösung von bekanntem Gehalt wurden einmal mit einer Traubenzuckerlösung, das andere Mal mit destilliertem Wasser gemischt und mit gewogenen Mengen Hefe zur Gärung angesetzt; dann wurde die Hefe mit Eisenlösung ausgefällt und der Milchzucker titriert.

	Milchzucker			
	zugesetzt		gefunden	Differenz
Versuch III.	152,5 mg		158,1 mg	+ 5,6 mg = 3,7 pCt.
Versuch IV.	58,5 „		59,6 „	+ 1,1 „ = 1,9 „
Versuch V.	48,5 „		49,0 „	+ 0,5 „ = 1,0 „
Versuch VII.	28,0 „		28,7 „	+ 0,7 „ = 2,5 „
Versuch XIa.	28,6 „	(+ 5 mg Traubenzucker)	28,6 „	0
Versuch XIb.	28,6 „	(+ 50 „ „)	30,1 „	+ 1,5 „ = 5,2 „
Versuch XII.	28,6 „		32,0 „	+ 3,4 „ = 11,7 „

Die Versuche bestätigen also unsere Vermutung über den Einfluss des Gärungsprocesses auf die Reductionskraft der Lösungen. In der Annahme, dass es sich in der Hauptsache um flüchtige Aldehyde handle, versuchten wir zunächst durch längeres Kochen, dann auch durch Einleiten von strömendem Wasserdampf die störende Wirkung zu vermindern, jedoch ohne Erfolg.

Die Frage der Eigenreduction, d. h. der Anwesenheit reducierender Stoffe neben dem Traubenzucker wurde bekanntlich seit den Befunden Ottos vielfach discutiert; der gegenwärtige Stand der Frage ist von Bang in seiner Monographie über den Blutzucker übersichtlich dargestellt. Sein Schüler Andersson prüfte die Frage von neuem und fand, dass der Restzucker 25 pCt. des Gesamtzuckers ausmacht! Dieses Resultat, das vielleicht manchem den Wert der Blutzuckerbestimmungen überhaupt illusorisch erscheinen lassen könnte, wird diesbezüglich etwas gemildert durch die weitere Angabe, dass der Restzucker beim normalen und hyperglykämischen Tiere in constantem Verhältnis zum Traubenzucker stehe. Wir möchten — natürlich ohne die Befunde Anderssons zu bezweifeln — die absolute Allgemeingültigkeit dieser Constanz noch in Frage stellen. Hierzu bestimmen uns nicht nur eigene Beobachtungen, die allerdings den Wert einer allgemeinen Orientierung nicht überschreiten, sondern auch die Befunde anderer Autoren, z. B. Takahaschis, die mit der gleichen Methode in einer Reihe von Fällen Restreduction fand, in



anderen Fällen wieder nicht. Es sei in diesem Zusammenhange nochmals der Versuch an dem hochimmunisierten Kaninchen erwähnt, da es uns nicht unmöglich erscheint, dass der grosse Mehrbetrag, den wir fanden, auf eine durch die Ueberladung des Blutes mit Immunkörpern beruhende Erhöhung der Eigenreduction zurückzuführen ist. Wichtig ist weiter die Angabe Bangs (l. c.), dass die verschiedenen Reductionsmethoden verschiedene Reductionswerte für den Restzucker ergeben, und dass auch die Bertrandsche Methode nicht nur den Traubenzucker, sondern auch den Restzucker des Blutes bestimmt.

Aus dem Gesagten geht hervor, dass die Fehlerquellen, die die in unseren Versuchen gefundenen zu hohen Werte bedingen, tatsächlich in der Methode selbst begründet sind. Zur Entlastung sei jedoch darauf hingewiesen, dass dieselben Fehlerquellen bei allen bisherigen Blutzuckerbestimmungsmethoden stillschweigend acceptiert wurden. Ausserdem bemühten wir uns, alle Einflüsse auszuschalten, die die Geltung unserer Resultate nachteilig beeinflussen konnten: Wir begnügten uns z. B. nicht einen Durchschnittswert für den nach einer Zuckerinjection im Blute zurückbleibenden Milchzucker bei einigen gesunden Kaninchen zu bestimmen, sondern schickten jedem Versuch am kranken Tier einen Normalversuch an demselben Kaninchen voraus und verwendeten in beiden Versuchen dieselbe Hefe. Die grossen und ausnahmslos in allen Versuchen gleichsinnigen Unterschiede zwischen Vor- und Hauptversuch liessen die Grenzen der Fehlerquellen weit hinter sich. Mit Rücksicht auf die weitgehende individuelle Variabilität derartiger Versuchsresultate stimmen die Ergebnisse gleichartiger Versuche (s. Tabelle 2) genügend überein, um auch diese Versuche untereinander vergleichbar erscheinen zu lassen. Durch diese Ueberlegungen sowie die Anzahl der angestellten Versuche glauben wir für unsere Schlussfolgerungen eine genügende Sicherheit der experimentellen Grundlagen gewonnen zu haben.

III. Ueber die Verteilung des injicierten Milchzuckers zwischen Blut, Gewebe und Harn beim gesunden Tier.

In der Entwicklung der Nephritisforschung tritt die Bewertung extrarenaler Factoren bei Erklärungsversuchen des klinischen Symptomencomplexes der Nephritis immer mehr in den Vordergrund, ja es wurde die Ansicht laut, dass der Erkrankung der Niere zwar eine dominierende, keineswegs aber centrale Stellung zukomme. Von diesen extrarenalen Factoren wurden bisher ins Calcul gezogen der Gewebeturgor, Erkrankungen der Gefässe und Veränderungen des physikalisch-chemischen Zustandes der Körpercolloide. Der methodologische Wert dieser Erklärungsversuche ist aber ein recht unterschiedlicher: Die Bedeutung von Aenderungen des Gewebeturgors ist ein Postulat, die colloidchemischen Veränderungen eine Hypothese — nur der Einfluss der Veränderungen der Gefässwandung speciell auf die Secretionsstörungen ist derzeit einer einigermassen exacten experimentellen Prüfung zugänglich. Sehen wir von der Function der Gefässe beim Zustandekommen des erhöhten Blutdruckes und seiner Folgen bei einigen Formen der Nephritis ab, so äussert sich der Einfluss der Schädigung der Gefässwände hauptsächlich



in einer Retention von Stoffen innerhalb der Blutbahn und gesteigertem Durchtritt von Flüssigkeit aus dem Gefässsystem in die Gewebe.

Den Ausgangspunkt für die neue Aera der experimentellen Untersuchung dieser Fragen bildete bekanntlich die Entdeckung Richter's, dass das Uran eine mit Oedem und Ascites einhergehende Nierenerkrankung erzeugt und dass diese Wirkung durch Combination des Nierengiftes mit einem specifischen Gefässgift (Amylnitrit) noch erhöht wird. Die Verwertung dieser Befunde für unser Problem zeigen dann Schmid und Schlayer, die fanden, dass bei vasculären Nephritiden und der Urannephritis intravenös infundierte Salzlösungen abnorm rasch im Vergleich zum Normaltier die Blutbahn verlassen. Nicht minder wichtig für die Erkenntnis nephritischer Stoffwechselstörungen waren aber Beobachtungen, dass auch tubuläre Nephritiden, bei denen eine Wirkung des toxischen Agens auf die Körpercapillaren von vornherein nicht ohne weiteres zu erwarten war, von markanten Aenderungen der Diffundibilität der Gefässe begleitet werden. Die erwähnten Autoren beobachteten bei Chromnephritis eine erhebliche Verzögerung des Uebertrittes von Wasser und Salz aus dem Blut in die Gewebe und Leo Pollak zeigte, dass bei uran- und chromvergifteten Tieren intravenös injiciertes Ferrocyannatrium und Jodnatrium erheblich später als beim Normaltier im peritonealen Transsudat oder Exsudat erscheint.

Wir selbst untersuchten zunächst die Verteilung intravenös injicierten Milchzuckers unter normalen Verhältnissen am gesunden Tier.

Die Versuche wurden durchwegs auf folgende Weise angestellt: Die Kaninchen wurden aufgespannt, ein Katheter in die Blase eingeführt, die Carotis freigelegt und das Hämoglobin nach Sahli bestimmt; dann wurden 10 ccm einer etwa 20proc. Milchzuckerlösung (der genaue Gehalt ist in jedem Versuch angeführt) innerhalb 5 Minuten in die Ohrvene injiciert, 15, 30 Minuten usw. post injectionem wurde die Blase eingewaschen und gleichzeitig einige Cubikcentimeter Blut aus der Carotis entnommen; ein Tropfen diente zur neuerlichen Hämoglobinbestimmung, in 5 ccm wurde der Milchzucker bestimmt; der Harn wurde gemessen und auf seinen Milchzuckergehalt polarimetrisch untersucht.

Obzwar für die Blutzuckerbestimmung neuerdings die Verwendung des Serums zur Analyse mit guten Gründen verlangt wird, verwendeten wir doch das Gesamtblut und zwar aus folgenden Gründen: Erstens erfordert die Verarbeitung des Serums eine viel grössere Blutmenge, was besonders bei Versuchen mit mehreren Bestimmungen sicherlich nicht gleichgültig erschien, zweitens mussten wir den in 5 ccm gefundenen Zuckerwert auf die gesamte Blutmenge des Kaninchens umrechnen; trotzdem hierfür mehrere Untersuchungen vorliegen, hat die Bestimmung immer noch den Charakter einer Schätzung; wenn wir aus dem Serumwert erst noch auf das Vollblut umrechnen wollten, hätte das eine weitere beträchtliche Ungenauigkeit der Resultate ergeben. — Bei der Berechnung der Blutmenge des Tieres folgten wir genau den Angaben von Schmid und Schlayer (l. c.).

Die Differenz zwischen dem injicierten Milchzucker und dem im Harn ausgeschiedenen ergab den im Körper noch verbliebenen Rest, die Blutzuckerbestimmung zeigte, wieviel davon im Blute und wieviel in den Geweben sich findet. Als Beispiel sei folgender Versuch in extenso angeführt.



Versuch am 27. 4. Kaninchen, 1950 g.

6 Uhr p. m. Freilegung der Carotis, Blasenkatheter, Hb 83 (Sahli).
6 Uhr 20 Min. bis 6 Uhr 25 Min. Injection einer Lösung von 1,90 g Milchzucker in 10 ccm Wasser in die Ohrvene.
6 „ 25 „ „ 6 „ 40 „ 3 ccm Harn mit 0,2618 g Milchzucker.
6 „ 40 „ „ 6 „ 55 „ 2,8 ccm Harn mit 0,2750 g Milchzucker.
6 „ 55 „ Blutentnahme aus der Carotis: Hb 68, in 5 ccm Blut sind 10,9 mg Milchzucker enthalten.

Nach dem Körpergewicht des Tieres geschätzt, würde die Blutmenge 130 ccm betragen, ein Vergleich der Hämoglobinwerte vor und nach der Milchzuckerinjection zeigt aber, dass eine Blutverdünnung eingetreten ist; die wahre Blutmenge beträgt daher nach der Schlayerschen Formel

$$\left(\frac{\text{wahre Blutmenge}}{\text{aus dem Körpergewicht geschätzte}} = \frac{\text{Hb vor der Injection}}{\text{Hb nach der Injection}}\right)$$

158 ccm und enthält 0,344 g Milchzucker. Bis zur Zeit der Blutentnahme wurden im Harn 0,537 g Milchzucker ausgeschieden, es sind daher um 6 Uhr 55 Min. noch 1,363 g im Körper und davon 0,344 g = 25,3 pCt. im Blut.

Auf diese Art sind alle Versuche ausgeführt; ihre Ergebnis ist in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2.

Versuch Nr.	Injicierter Milchzucker in Gramm	Im Harn ausgeschiedener Milchzucker				Im Körper noch vorhandener Milchzucker			Im Blute circulierender Milchzucker am Ende der			Concentration im Blut nach 30 Min.
		während des ganzen Versuchs	in der 1. Viertelstd.	in der 2. Viertelstd.	in der 3. Viertelstd.	nach der 1. Viertelstd.	nach der 2. Viertelstd.	nach der 3. Viertelstd.	1. Viertelstunde	2. Viertelstunde	3. Viertelstunde	
1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.
I.	2,15	0,7701	0,3768	0,3933	—	—	1,380	—	—	0,297 g = 21,0 pCt.	—	0,153 pCt.
II.	2,15	0,7433	0,7433		—	—	1,407	—	—	0,283 g = 20,1 pCt.	—	0,135 „
III.	2,15	0,5236	0,2183	0,3053	—	—	1,626	—	—	0,450 g = 28,1 pCt.	—	0,193 „
V.	2,13	0,9130	0,5060	0,4070	—	—	1,217	—	—	0,380 g = 31 pCt.	—	0,271 „
VI.	2,13	0,6875	0,3273	0,3603	—	—	1,442	—	—	0,390 g = 27,0 pCt.	—	0,238 „
VII.	1,93	0,6279	0,2841	0,3438	—	—	1,302	—	—	0,308 g = 23,6 pCt.	—	0,228 „
VIII.	1,90	0,6123	0,6123		—	—	1,287	—	—	0,485 g = 30,7 pCt.	—	0,250 „
IX.	1,90	0,5368	0,2618	0,2750	—	—	1,363	—	—	0,344 g = 25,3 pCt.	—	0,218 „
X.	1,98	1,1286	0,880		0,2486	—	1,100	0,852	—	0,329 g = 29,8 pCt.	0,209 g = 24,5 pCt.	0,150 „
XI.	2,20	0,4071	0,1073	0,2998	—	2,093	1,794	—	0,743 g = 35,3 pCt.	0,352 g = 19,1 pCt.	—	0,130 „
XII.	1,90	0,6738	0,6738		—	—	1,226	—	—	0,221 g = 18,3 pCt.	—	0,106 „
XIII.	2,20	0,8168	0,4895	0,3273	—	1,711	1,383	—	0,409 g = 23,7 pCt.	0,354 g = 25,6 pCt.	—	0,216 „
XIV.	1,88	0,8718	0,5445	0,3273	—	1,335	1,008	—	0,458 g = 34 pCt.	0,239 g = 23,9 pCt.	—	0,106 „
XV.	1,93	0,7666	0,3833	0,3833	—	—	1,164	—	—	0,295 g = 24,6 pCt.	—	0,144 „

Die injicierte Milchzuckermenge ist in allen Versuchen annähernd die gleiche und schwankt zwischen 1,88 g und 2,20 g.

Kolonnen 3—6 zeigen den während der ganzen Beobachtungsdauer bzw. den in der der Blutentnahme unmittelbar vorhergehenden Viertelstunde im Harn ausgeschiedenen Milchzucker. Die ersteren Werte liegen ziemlich nahe beieinander — mit Ausnahme von Versuch V und XI — und betragen durchschnittlich 0,7036 g = 34,7 pCt. der injicierten Menge. Im Körper sind nach einer halben Stunde noch durchschnittlich 1,284 g = 67,6 pCt. der ursprünglichen Menge vorhanden.

In Kolonne 11 ist eingetragen, wieviel von diesem Rest am Ende der ersten halben Stunde post injectionem — diese Zeit ist in allen Versuchen als Grundlage gewählt — noch im Blute sich findet. Es ist nun auffallend, dass alle Werte — mit Ausnahme von Versuch III und VIII — sehr nahe beieinander liegen: Der kleinste Wert ist 0,221 g, der höchste 0,390 g bzw. 0,485 g, und wenn man die beiden Versuche mitberücksichtigt, im Durchschnitt 0,344 g. Wichtiger als diese absoluten Zahlen ist aber das percentuelle Verhältnis des im Blute gefundenen Milchzuckers zu dem im ganzen Körper circulierenden, es beträgt im Durchschnitt 24,8 pCt. In den Geweben sind demnach durchschnittlich 0,988 g = 76 pCt. deponiert.

Am Ende der *ersten halben Stunde* ist die Verteilung des injicierten Milchzuckers demnach folgende: *Ungefähr ein Drittel ist im Harn ausgeschieden worden und zwei Drittel noch im Körper; ein Viertel dieses Restes circuliert in der Blutbahn und drei Viertel sind in den Geweben deponiert.*

In drei Versuchen wurden dieselben Grössen für die Zeit *eine* Viertelstunde nach der Injection bestimmt; es ergaben sich folgende Durchschnittswerte: Im Harn ausgeschieden sind 38,0 g = 18,1 pCt.; von den im Körper noch befindlichen 1,713 g sind 0,537 g = 31,6 pCt. im Blut und 1,176 g = 69,2 pCt. in den Geweben.

Mit anderen Worten: *Ungefähr ein Drittel des Restes befindet sich im Blut und erst zwei Drittel in den Geweben.*

Versuch X demonstriert die Verhältnisse nach 45 Minuten post injectionem; 1,129 g = 56,5 pCt. sind ausgeschieden und 0,851 g im Körper geblieben, davon wurden 0,209 g = 24,5 pCt. im Blut und 0,642 g = 75,5 pCt. in den Geweben gefunden.

In Tabelle 3 sind diese Befunde übersichtlich zusammengestellt:

Tabelle 3.

Injiciert 2,03 g.

	Im Harn ausgeschieden		Noch im Körper	Im Blut		In den Geweben	
	absolut g	pCt. d. Restes	g	absolut g	pCt. d. Restes	absolut g	pCt. d. Restes
Nach 15 Min.	0,380	18,7	1,713	0,537	**31,6**	1,176	**69,2**
„ 30 „	0,704	34,7	1,335	0,344	**24,8**	0,988	**76,0**
„ 45 „	1,129	56,5	0,851	0,209	**24,5**	0,642	**75,5**



Berechnet man endlich die im Blute gefundenen Werte nicht auf den im Körper jeweilig verbliebenen Rest, sondern auf die ursprünglich injicierte Milchzuckermenge, so kommt man zu folgenden Werten: Nach 15 Minuten sind im Blute 26,9 pCt., nach 30 Minuten 17,2 pCt., nach 45 Minuten 10,4 pCt. In der ersten Viertelstunde verschwinden also mehr als zwei Drittel des injicierten Zuckers aus dem Blute, in den nächsten Beobachtungszeiten geht die Diffusion jedoch viel langsamer vor sich.

Versuchen wir uns nun, auf Grund der mitgeteilten Tatsachen ein Bild von dem Kreislauf des intravenös injicierten Milchzuckers zu machen: Unmittelbar auf die Injection folgt natürlich eine Hyperglykämie; nach einer Viertelstunde betrug die Concentration des Milchzuckers im Blut in Versuch XI 0,270 pCt., Versuch XIII 0,223 pCt., Versuch XIV 0,176 pCt., nach einer weiteren Viertelstunde 0,130 pCt., bzw. 0,216 pCt., bzw. 0,106 pCt. Unter den übrigen Versuchen ist der höchste Wert nach einer halben Stunde mit 0,271 pCt. erreicht. Gleichzeitig mit der Hyperglykämie setzt eine Hydrämie ein, die in den niedrigeren Hämoglobinwerten und der gesteigerten Diurese zum Ausdruck kommt. Neben der Hydrämie, die zweifellos als Abwehrmassregel betrachtet werden kann, tritt sofort eine Elimination des Zuckers durch die Nieren ein; die hierbei beobachteten Gesetze wurden von dem einen von uns in der bereits erwähnten Arbeit untersucht, deren Hauptergebnis war, dass der Harnzucker immer in constanter Relation zu dem im Körper vorhandenen Zucker steht (etwa 35 pCt.) und unabhängig von der Höhe des Blutzuckers ist. Gelegentlich der Besprechung der Versuche an nephritischen Tieren werden wir noch in der Lage sein, einige neue Belege für diese Auffassung zu erbringen. Drittens endlich entledigt sich das Blut seines Zuckerüberschusses durch Abtransport in die Gewebe: 15 Minuten nach der Injection sind zwei Drittel, 30 Minuten post injectionem schon drei Viertel des jeweils im Körper vorhandenen Zuckers in den Geweben untergebracht. Nach einer Stunde ist nach Pavys Angaben jede Hyperglykämie geschwunden, welche Zuckerart man auch injiciert. Da aber die Ausscheidung des Milchzuckers bei dieser Versuchsanordnung mindestens 6 Stunden dauert und bis 90 pCt. des Zuckers wieder ausgeschieden werden, so muss man annehmen, dass nach einiger Zeit der Diffusionsstrom sich umkehrt und Zucker aus den Depots wieder ans Blut abgegeben wird und zwar so allmählich, dass es zu keiner bestimmbaren Anhäufung im Blute kommt.

IV. Versuche am nephrectomierten Tier.

Die Bedeutung einer Reguliervorrichtung und als solche fassten wir die Abgabe eines Teiles des injicierten Milchzuckers aus dem Blute in die Gewebe auf, lässt sich am besten nach der Steigerungsfähigkeit ihrer Leistung beurteilen. Der geeignetste Weg zur Ermittelung der Rolle der Gefässpermeabilität unter den Mechanismen zur Erhaltung der Constanz der Blutzusammensetzung schien uns die Ausschaltung der Function der Nieren, wobei die mechanische Ausschaltung die übersichtlichsten Ergebnisse erhoffen liess.



Nachdem der Verteilungsquotient im normalen Tier bestimmt war, wurden am nächsten Tage die Nieren lumbal entfernt und in einem Fall nach 8 Stunden, in den übrigen im Laufe des zweiten Tages der eigentliche Versuch angestellt. Die Einzelheiten der Versuche waren genau die gleichen wie in den Normalversuchen, so dass wir uns auf eine tabellarische Wiedergabe der Versuche beschränken. Die Nummerierung der Versuche correspondiert mit der der Tabelle 2.

Tabelle 4.

Versuch Nr.	Injicierter Milchzucker	Im Blute des Normaltieres nach 30 Min.	Zeit zwischen Operation u. Versuch	Im Blute des operierten Tieres nach 30 Minuten	Im Blute des operierten Tieres nach 60 Minuten
Ia.	1,98	0,297 g = 21,0 pCt.	31 Std.	0,965 g = 48,2 pCt.	—
IIa.	1,98	0,283 g = 20,1 „	32 „	0,644 g = 32,0 „	—
IIIa.	1,98	0,450 g = 28,1 „	32 „	0,920 g = 46,0 „	—
VIIa.	1,93	0,308 g = 23,6 „	30 „	0,777 g = 40,7 „	0,658 g = 34,6 pCt.
VIIIa.	1,90	0,435 g = 30,7 „	8 „	0,828 g = 51,7 „	0,616 g = 38,4 „

Der Unterschied gegen die Versuche am Normaltier ist ein eclatanter: In sämtlichen Versuchen war 30 Minuten nach der Injection noch bedeutend mehr Milchzucker im Blute der operierten Tiere als in dem der gesunden; die Werte betragen oft das Doppelte der normalen. Die einfache Nephrectomie setzt also schon nach wenigen Stunden Veränderungen, die den Austausch zwischen Blut und Geweben für den Milchzucker ausserordentlich erschweren. Die Annahme, dass die Retention im Blute auf einer Erschwerung der Diffusion beruht, scheint uns der Sicherung gegen einen naheliegenden Einwand zu bedürfen: Das Zustandekommen der beträchtlichen Hyperglykämie liesse sich auch damit erklären, dass der Milchzucker zwar ganz normal das Blut verlässt, dann durch die vorhin erwähnte rückläufige Strömung wieder dahin zurückkehrt und nun, da die Abfuhr durch die Nieren wegfällt, im Blute angehäuft wird. Der Einwand wird jedoch entkräftet durch die Tatsache, dass nach einer weiteren halben Stunde nach der Injection zwar noch immer beträchtliche Mengen Milchzucker im Blute circulieren, dass aber der Gehalt absolut und relativ gegen den vor einer halben Stunde beobachteten abgenommen hat; der Zucker strömt also tatsächlich aus dem Blute in die Gewebe ab, wenn auch stark verlangsamt.

V. Versuche bei toxischer Nephritis.

Die weitere Verfolgung der gestellten Aufgabe erfordert nun eine Untersuchung, wie sich die von uns als charakteristisch gefundene Verteilung des Milchzuckers bei toxischen Erkrankungen der Niere ändert. Es ist nun eine jedem mit der Materie Vertrauten bekannte Tatsache, wie sehr sich das Bild der Functionsstörung bei den einzelnen Tieren mit der Giftdosis und der Dauer der Erkrankung ändert und wie schwierig die Beurteilung des erzielten Vergiftungsstadiums ist, so dass nur eine sehr grosse Anzahl von Versuchen ein einigermassen sicheres Urteil erlaubt. Unsere Versuche wurden im Sommersemester 1914 angestellt



und durch den Ausbruch des Krieges unterbrochen; da kaum die Aussicht besteht, sie in absehbarer Zeit fortzuführen, teilen wir die bisher erhaltenen Resultate hier mit, ohne zu übersehen, dass sie mehr eine Disposition als eine erschöpfende Lösung des Problems bedeuten.

Cantharidin.

Da unser Hauptaugenmerk auf das Verhalten der Capillaren gerichtet war, so bot die Cantharidinnephritis zunächst das grösste Interesse. Von den vier Versuchen an cantharidinvergifteten Tieren, die Schmid und Schlayer (l. c.) mitteilen, zeigte der erste nur Symptome der Nierenausschaltung, nämlich stark gehemmten Austausch zwischen Blut und Geweben, während in den weiteren in steigendem Masse eine Erscheinung zutage tritt, die die Autoren als charakteristisch für vasculäre Nephritiden bezeichnen, nämlich eine ganz ausserordentlich rasche Diffusion der infundierten Salzlösung aus dem Blute. L. Pollak, der, wie erwähnt, specieller die Durchlässigkeit des Complexes Capillarwand + Peritoneum prüfte, fand keinen Unterschied zwischen gesunden und cantharidinvergifteten Tieren.

Wir haben folgende drei Versuche angestellt:

Versuch XIVa. Im Vorversuch am 25. 7. wog das Kaninchen 2300 g und hatte auf eine Injection von 1,88 g Milchzucker nach 30 Min. 0,239 g = 23,9 pCt. im Blut. Nach zweitägiger Haferfütterung war saurer Harn erzielt.

27. 7. 11 Uhr a. m. 2,5 mg Cantharidin subcutan injiciert.

4 Uhr 40 Min. p. m. 2100 g, in der Blase einige Tropfen reinen Blutes. Injection von 1,88 g Milchzucker in 10 ccm Wasser, Hb 61 (im Vorversuch 80).

5 Uhr 10 Min. p. m. In der Blase nur blutig gefärbtes Spülwasser. Blutentnahme, Hb 50; in 5 ccm Blut sind 21,9 mg Milchzucker. Umgerechnete Blutmenge: 196 ccm enthält 0,8585 g Milchzucker = **45,6** pCt.

5 Uhr 40 Min. p. m. Complette Anurie. Blutentnahme, Hb 58; in 5 ccm Blut sind 19,0 mg Milchzucker. Umgerechnete Blutmenge: 178 ccm enthält 0,6774 g Milchzucker = **36** pCt.

Versuch XVa. Im Vorversuch am 26. 7. wog das Kaninchen 2000 g und hatte nach 30 Min. 24,6 pCt. des im Körper noch vorhandenen Milchzuckers im Blute.

29. 7. 12 Uhr. 2,2 mg Cantharidin subcutan.

4 Uhr 27 Min. 1900 g, 1,93 g Milchzucker in 10 ccm Wasser intravenös. Hb 79 (im Vorversuch 84).

5 Uhr 5 Min. complette Anurie. Blutentnahme, Hb 61; in 5 ccm Blut 17,0 mg Milchzucker. Umgerechnete Blutmenge 189 ccm enthält 0,6426 g Milchzucker = **33,2** pCt.

5 Uhr 35 Min. Anurie. Blutentnahme, Hb 61, in 5 ccm Blut 16,3 mg Milchzucker. Umgerechnete Blutmenge 189 ccm enthält 0,6128 g Milchzucker = **31,7** pCt.

Versuch IXa. Im Vorversuch am 30. 5. wog das Kaninchen 2000 g und hatte nach 30 Min. 25,3 pCt. des im Körper noch vorhandenen Milchzuckers im Blute.

2. 6. 12 Uhr. 2,0 mg Cantharidin subcutan.

4 Uhr 50 Min. 1900 g, 2,13 g Milchzucker intravenös. Hb 83 (im Vorversuch 87).

5 Uhr 20 Min. Anurie. Blutentnahme, Hb 62, in 5 ccm Blut sind 18,0 mg Milchzucker. Umgerechnete Blutmenge 187 ccm enthält 0,6732 g Milchzucker = **32** pCt.

Die injicierte Giftmenge war in diesen Versuchen bedeutend kleiner als bei Schmid und Schlayer, sie war jedoch eine maximale, da nur



diese drei Tiere überlebten, während zahlreiche andere Versuchstiere schon kurz nach der Injection zugrunde gingen; es hängen diese Unterschiede in der Toleranz sicher mit der Individualität der Versuchstiere zusammen. Obzwar in allen drei Fällen Anurie aufgetreten war, erlaubt dies noch kein Urteil über den Vergiftungsgrad, als dessen Criterium Schlayer nur den Grad der Hydrämie betrachtet; hiernach war nur der erste Fall ein schwerer. Trotzdem stimmen die Resultate aller drei Versuche überein: Es kam zu einer bedeutenden Retention von Milchzucker im Blute, die in Versuch XIVa fast den doppelten Wert wie im Vorversuche erreicht; auch in der nächsten halben Stunde ist die Diffusion des Zuckers stark verzögert. In den anderen zwei Versuchen, die geringere Vergiftungsbilder darstellen, ist auch die Retention eine geringere, ob aber zwischen diesen beiden Erscheinungen eine causale Beziehung besteht, bleibe dahingestellt.

In unseren drei Fällen — und diese Einschränkung sei ausdrücklich betont — bewirkt die Cantharidinvergiftung nur die Symptome einer completten Nierenausschaltung.

Chrom.

Die Versuche mit Chromnephritis — es konnte nur einer ausgeführt werden — waren nach einem anderen Gesichtspunkt angelegt: Es sollten hier leichtere Grade der Vergiftung studiert werden, bei denen es noch nicht zur Anurie gekommen war, so dass in grösserer Annäherung an die Versuche an normalen Tieren auch die Ausscheidung des Milchzuckers im Harn mit in Betracht gezogen werden konnte.

Versuch XIIa. Im Vorversuch am 2. 7. wog das Kaninchen 1700 g und hatte nach 30 Minuten 18,3 pCt. Milchzucker im Blut.

3. 7. 15 mg Kali chromati subcutan.

6. 7. 1600 g. Im Harn Albumen positiv, einige hyaline Cylinder.

9 Uhr 5 Min. a. m. 1,9 g Milchzucker intravenös; Hb 72 (im Vorversuch 80).

9 Uhr 35 Min. 7 ccm Harn mit 0,54 g Milchzucker. Blutentnahme, Hb 54, in 5 ccm Blut 11,2 mg Milchzucker. Umgerechnete Blutmenge 164 ccm enthält 0,367 g Milchzucker = **27** pCt.

7. 7. Injection von 10 mg Kali chromati subcutan.

9. 7. 1200 g.

5 Uhr 15 Min. 1,9 g Milchzucker intravenös. Hb 70.

5 Uhr 45 Min. 9,5 ccm Harn mit 0,7205 g Milchzucker. Blutentnahme, Hb 60, in 5 ccm Blut 27,5 mg Milchzucker. Umgerechnete Blutmenge 109 ccm enthält 0,599 g Milchzucker = **49,8** pCt.

Das Resultat des Versuches ist sehr interessant: Die Vergiftung mit Chromkali hatte eine Gewichtsabnahme und leichte Hydrämie zur Folge. Auf die Zuckerinjection wurde die Hydrämie grösser; es trat eine beträchtliche Diurese auf, wobei die Ausscheidung des Milchzuckers aber normal blieb, beides Beweise für intacte Function der Nierengefässe, trotzdem Zuckerretention im Blut! Drei Tage später, nach neuerlicher Chromkaliinjection sind Wasser- und Zuckerausscheidung noch immer normal, die Zuckerretention im Blute hat aber ganz ausserordentlich zugenommen. Diese Retention im Blute ist also ganz unabhängig



von der Ausscheidung in der Niere und anscheinend nur durch eine Schädigung des Organismus durch das injicierte Gift bedingt.

Als Ergänzung dies Befundes möchten wir noch eine Beobachtung anführen, die uns ein glücklicher Zufall ermöglichte.

Versuch IV. 1. 5. Kaninchen, 2100 g.

4 Uhr 46 Min. p. m. 1,98 g Milchzucker intravenös, Hb. 68.

5 Uhr 1 Min. 3,5 ccm Harn mit 0,2329 g Milchzucker.

5 Uhr 16 Min. 3,5 ccm Harn mit 0,3025 g Milchzucker. Blutentnahme, Hb 51, in 5 ccm Blut sind 17,1 mg Milchzucker. Umgerechnete Blutmenge 214 ccm enthält 0,732 g Milchzucker = **50,8** pCt.

Verglichen mit den anderen bei normalen Tieren gefundenen ist dieser Wert ganz auffallend hoch. Das Tier war für einen Nephrectomieversuch bestimmt, wurde operiert und starb am Tage nach der Operation vor dem eigentlichen Versuch. Mit Rücksicht auf den abnormen Wert des Blutzuckers wurden die Nieren histologisch untersucht und zeigten das Bild einer weitgehenden tubulären Nephritis, wie sie bisweilen bei Kaninchen gefunden wird; bei der Obduction war als vermutliche Ursache eine ausgebreitete Coccidiose mit reichlich Ascitesflüssigkeit gefunden worden. Diese spontane Nephritis hatte zwar noch normale Zucker- und Harnausscheidung erlaubt, andererseits aber in voller Uebereinstimmung mit der Chromnephritis zu einer bedeutenden Zuckerretention im Blute geführt.

Uran.

Es wurden zwei Versuche angestellt, deren Anordnung und Ergebnisse so sehr mit den anderen Versuchen übereinstimmten, dass wir uns auf eine kurze Wiedergabe beschränken können. In beiden Fällen kam es auf Injection von 0,2 g Urannitrat am zweiten bzw. dritten Tage post injectionem zur Anurie ohne Oedeme oder Ascites. Bei beiden Versuchen fand eine mächtige Zuckerretention statt: Nach 15 Minuten post injectionem 51,8 pCt., nach weiteren 15 Minuten 45 pCt. gegen 23,7 pCt. und 25,6 pCt. im Vorversuch. Im zweiten Falle 48,2 pCt. gegen 26,1 pCt. im Vorversuch nach 30 Minuten post injectionem.

VI. Ueber das Verhältnis von Blut- und Harnzucker.

Bisher war in der Discussion der Versuchsresultate das Schwergewicht auf die Verteilung des Milchzuckers zwischen Blut und Gewebe gelegt worden, wobei wir zu übereinstimmenden und gesetzmässigen Resultaten gelangten. Es erübrigt noch eine Besprechung der Zuckersecretion im Harn. In einer früheren Arbeit über diese Frage war der eine von uns (O. Schwarz l. c.) bezüglich des Traubenzuckers zu dem Schluss gekommen, dass die Menge des im Harn ausgeschiedenen Zuckers unabhängig von der Zuckerconcentration des Blutes, jedoch bestimmt durch den noch im ganzen Körper kreisenden Zucker sei.

Das Verhältnis des im Harn ausgeschiedenen zu dem im Körper kreisenden Zucker illustrieren folgende Zahlen, die den Versuchen I—XV entstammen, wobei nur Versuch IV aus den obenerwähnten



Gründen ausgenommen ist: 35 pCt., 33,8 pCt., 23,8 pCt., 43,5 pCt., 32,7 pCt., 33 pCt., 32,2 pCt., 28,3 pCt., 44 pCt., 18,9 pCt., 36,9 pCt., 37,1 pCt., 45,8 pCt. und 40,3 pCt., im Durchschnitt 34,7 pCt.

Die Werte für die pathologischen Fälle sind in der folgenden Tabelle enthalten; alle Angaben beziehen sich auf eine halbe Stunde nach der Injection.

Tabelle 5.

Versuch Nr.	Injicierter Milchzucker	Gesundes Tier					Krankes Tier				
		Harnmenge	Milchzucker im Harn		Milchzucker im Blut		Harnmenge	Milchzucker im Harn		Milchzucker im Blut	
			absolut	pCt. der injicierten Menge	absolut	Concentration		absolut	pCt. der injicierten Menge	absolut	Concentration
	g	ccm	g		g	pCt.	ccm	g		g	pCt.
Durchschnitt aus 14 Vers.	—	—	0,7036	34,7	—	0,185	—	—	—	—	—
IV. Nephrit. Kaninchen.	1,98	—	—	—	—	—	7	0,6738	35,4	0,732	0,342
XIIa. Chromnephritis.	1,90	7	0,6738	35,4	0,2205	0,106	7	0,540	28,4	0,367	0,224
XIIb.	1,90	—	—	—	—	—	9,5	0,7205	37,8	0,599	0,549

Die Zahlen 28,8 pCt. für das nephritische Kaninchen und 28,4 pCt. bzw. 37,8 pCt. für das chromvergiftete Tier fallen ganz in den Bereich der oben als normal angeführten Werte.

Die Concentration des Zuckers im Harn ist in Versuch IV 7,7 pCt., in Versuch XIIa 7,7 pCt., in XIIb 7,6 pCt. gegen 9,6 pCt. beim gesunden Tier; die kranke Niere bedarf also etwas mehr Wasser zur Ausscheidung der gleichen Zuckermenge.

Sehr interessant ist endlich der Vergleich der Zuckerwerte im Blut und Harn: Aus den 14 Normalwerten berechnet sich der Durchschnittswert der Glykämie 30 Minuten post injectionem auf 0,185 pCt. (vgl. Tab. 1, Kolonne 13); ihm entspricht eine durchschnittliche Ausscheidung von 0,7036 g Milchzucker im Harn. Diese Angabe ist allerdings nur mit einer gewissen Einschränkung richtig: Der angeführte Wert stellt die Glykämie im Moment der Bestimmung am Ende der halben Stunde dar; der Milchzucker wurde aber während der ganzen Zeit secerniert, entspricht also genau genommen dem Integral vom End- zum Anfangswert der Glykämie. Da aber die injicierte Milchzuckermenge in allen Versuchen fast die gleiche war, so ist der angeführte Wert als Vergleichszahl sehr wohl verwendbar. — In den drei pathologischen Fällen nun finden wir Blutzuckerwerte, die die normalen bis um das Dreifache übersteigen, nichtsdestoweniger bewegen sich die Werte des Harnzuckers in normalen Grenzen: Also auch beim Milchzucker ist der Harnzucker unbeeinflusst von der Blutzuckerconcentration[1]).

1) In der ersten Arbeit, die hauptsächlich der Untersuchung dieser Verhältnisse gewidmet war, unterliess ich auf eine Analogie hinzuweisen, die als sehr wesentliche Stütze der vertretenen Auffassung gelten kann. Seine Erfahrungen über Verteilung und



Zusammenfassung.

Ein Rückblick auf die mitgeteilten Versuche führt zu folgender Zusammenfassung: Die Versuche am normalen Tiere lassen uns das Schicksal intravenös injicierten Milchzuckers ziemlich genau verfolgen. Der Zucker verlässt teils durch die Nieren, teils durch die Körpercapillaren das Blut. Während aber die Nieren in aufeinanderfolgenden Zeiten, wie früher gezeigt wurde, immer den gleichen Procentsatz des im Körper befindlichen Zuckers eliminieren, geht die Diffusion aus dem Blute in die Gewebe zunächst sehr rasch, dann immer langsamer vor sich. Es findet sich dabei nicht nur absolut, sondern auch relativ, d. h. im Verhältnis zu dem noch im Körper befindlichen Zucker immer weniger davon im Blute, so dass voraussichtlich in der zweiten Stunde post injectionem kaum noch Spuren im Blute vorhanden sein dürften. Da die Ausscheidung im Harn unter diesen Versuchsbedingungen aber mindestens 6 Stunden dauert, muss man annehmen, dass der Zucker aus den Körperdepots allmählich wieder an das Blut abgegeben und durch die Nieren entfernt wird.

Die Versuche an nephrectomierten Tieren ergaben, dass die mechanische Ausschaltung zu einer bedeutenden Zuckerretention im Blute führt.

Dasselbe Resultat ergaben Versuche an nephritischen Tieren, gleichgültig ob die Nephritis durch Cantharidin, Chromkali und Urannitrat erzeugt oder in einem Falle spontan aufgetreten war, gleichgültig ob sie zur completten Anurie geführt hatte oder die Harnsecretion unberührt geblieben war.

Bedenkt man nun, dass die Symptomatologie dieser anatomisch so verschiedenen Nierenerkrankungen nach allen bisher untersuchten Gesichtspunkten eine sehr verschiedene ist, so muss unseres Erachtens diese durchgreifende Uebereinstimmung der Resultate Bedenken an der principiellen Bedeutung der beobachteten Erscheinung hervorrufen und zu Vorsicht in der deductiven Verwertung dieser und ähnlicher Ergebnisse führen. Streng genommen können wir eigentlich nur sagen, dass die Injection von Giften, deren Hauptangriffspunkt nach unseren bisherigen

---

Ausscheidung retinierten Stickstoffes bei azotämischen Nephritiden fasst nämlich v. Monakow (Deutsches Arch. f. klin. Med. 1914. Bd. 115. S. 76) folgendermassen zusammen: „Ich komme deshalb auf Grund der mitgeteilten Befunde zu der Ansicht, dass, wenn Stickstoff im Körper retiniert wird, dieser in erster Linie in den Geweben zurückgehalten wird, erst wenn die Gewebe mit N . . . bis zu einem gewissen Grade übersättigt sind, muss sich die N-Retention im Blute durch Erhöhung des Rest-N geltend machen . . . . Findet bei N-armer Nahrung z. B. eine Ausschwemmung von N statt, so sinkt deshalb der Rest-N doch nicht sofort, sondern er scheint unter Entlastung der Gewebe seine vermehrte Abgabe an den Urin zu decken."

Also auch für den N gilt, dass seine Ausscheidung nicht durch den Gehalt des Blutes, sondern von dem Sättigungsgrad der Gewebe dictiert wird. Für die Chloride bestätigen die Erfahrungen über die „trockene Retention" und den Mechanismus der Lösung der Oedeme die gleiche Gesetzmässigkeit.



Kenntnissen die Niere ist, zu einer Zuckerretention im Blute führten[1]), wobei es sich nicht mehr sicher entscheiden lässt, ob diese Retention eine Wirkung der Niereninsufficienz ist oder auf einer der Nierenläsion coordinierten primären Schädigung der Körpercapillaren durch die Gifte beruht. Für die erste Auffassung scheinen die Versuche mit mechanischer Nierenausschaltung zu sprechen, für letztere die Versuche, in denen die Retention bei erhaltener Harnsecretion auftrat; im selben Sinne lassen sich auch die Befunde Webers deuten, der an nephrectomierten Tieren eine Uranwirkung constatieren konnte. Die geringe Zahl unserer Versuche mit toxischen Nephritiden ist kein Einwand gegen diese Schlussfolgerungen, da hier jeder positive Versuch beweisend ist; ebenso wenig gilt der Hinweis auf die Möglichkeit, dass in anderen Vergiftungsstadien andere Verhältnisse sich zeigen würden. Wir selbst neigen zu der Ansicht hin, die Nierenläsion an sich, welcher Art auch immer sie sei, als Ursache der Retention zu betrachten. Es bestärken uns hierin auch die Angaben von Schmid und Schlayer (l. c.), dass gerade die vasculären Gifte, die die Nierencapillaren für Wasser impermeabel machen, die Durchlässigkeit der Körpercapillaren enorm erhöhen, so dass ein Parallelismus in der Wirkung auf die beiden Gefässsysteme anscheinend nicht besteht.

Vergleichen wir endlich die Ergebnisse der drei ziemlich gleich orientierten Arbeiten von Schmid und Schlayer, L. Pollak und uns, so ergibt sich ein eigenartiges Resultat: Nach Nephrectomie fanden Schmid und Schlayer und wir Retention, ebenso für die Chromnephritis Schmid und Schlayer, Pollak und wir; bei Urannephritis sahen Pollak und wir Retention, Schlayer und Schmid erhöhte Permeabilität; bei Cantharidinvergiftung fanden Schmid und Schlayer in einem Falle leichterer Vergiftung Retention, bei schwereren Formen erhöhte Diffusion, Pollak keinen Unterschied vom normalen Tier und wir in allen Fällen Retention!

Die Verschiedenheit der Stoffe, deren Diffusion geprüft wurde, erklärt diese Differenzen nur zum geringsten Teil.

Die Ausscheidung des Milchzuckers im Harn endlich wird von denselben Gesetzen geregelt wie die des Traubenzuckers: Abhängigkeit der Grösse der Ausscheidung von dem im Körper vorhandenen Milchzucker, ohne Rücksicht auf die Concentration des Blutes.

Literatur.

1. Andersson, N., Ueber das Verhalten des Blutzuckers beim Aderlass. Biochem. Zeitschr. 1908. Bd. 12. S. 1.
2. Bang, J., Der Blutzucker. Bergmann. Wiesbaden 1913.
3. Möckel, K., und E. Frank, Ein einfaches Verfahren der Blutzuckerbestimmung. Zeitschr. f. phys. Chemie. 1910. Bd. 65. S. 323.

1) Vielleicht ist die gelegentlich bei Nephritiden des Menschen beobachtete Hyperglykämie auf eine ähnliche Ursache zurückzuführen.



4. Pavy, The physiology of Carbohydrates. London 1894. Vgl. Journ. of Physiol. Bd. 24.
5. Pollak, L., Zur Pathogenese des nephritischen Oedems. Wiener klin. Wochenschrift. 1914. S. 98.
6. Schlayer und Takayasu, Untersuchungen über die Function kranker Nieren. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1909. Bd. 93. S. 17.
7. Schmid, P. und Schlayer, Ueber nephritisches Oedem. Deutsches Arch. für klin. Med. 1911. Bd. 104. S. 44.
8. Schwarz, O., Untersuchungen über die zuckersecretorische Function der Niere. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1914. Bd. 16. S. 264.
9. Soxhlet, Das Verhalten der Zuckerarten zu alkalischen Kupferlösungen usw. Journ. f. prakt. Chemie. Neue Folge. 1880. Bd. 21. S. 227.
10. Weber, Untersuchungen über die Permeabilität der Gefässwand. Arch. f. exp. Path. und Pharmak. Bd. 65.



XXVII.

Aus der Kgl. chirurgischen Universitätsklinik Breslau (Director: Geh.-Rat Prof. Dr. Küttner) und dem Kgl. pharmazeutischen Institut der Universität Breslau (Director: Prof. Dr. Gadamer).

Ueber Metachromasie bei Vitalfarbstoffen.

Von

Dr. phil. et med. **Werner Schulemann.**

Während in früheren Zeiten meist compliciert zusammengesetzte Naturproducte in der ärztlichen Praxis Verwendung fanden, hat man später die wirksamen Stoffe daraus isoliert, den chemischen Bau dieser einheitlichen Körper ermittelt, sie synthetisiert und endlich zu verbessern gesucht. Anfangs begnügte sich der Arzt damit, die vom Chemiker dargestellten Stoffe wahllos auf ihre pharmakologische Wirkung zu prüfen, bald aber stellte er Theorien über die Arzneimittelwirkung und ihre Beziehungen zur chemischen Constitution auf und konnte nun seinerseits dem Chemiker Richtlinien für seine synthetische Arbeit geben.

Die Anschauungen über die Wirkungsweise von Arzneimitteln haben im Laufe der Zeit viele Wandlungen durchgemacht und sind auch heute noch keineswegs abgeschlossen. Unter dem Einfluss Ehrlichs und seiner Schule hat die Theorie, dass Verteilung und Wirkung der Arzneimittel, Toxine usw. im tierischen Körper auf Grund chemischer Gesetzmässigkeiten geschehe — die sogen. „Seitenkettentheorie" — in weiten Kreisen rückhaltlose Anerkennung gefunden. „Seitenketten", d. h. reactionsfähige Atomgruppen der Arzneistoffe, der Toxine usw. sollen mit entsprechenden „Seitenketten" des Zellprotoplasmas oder Zellkernes chemisch reagieren. Es sollen auf diese Weise Verbindungen entstehen und diese primäre Verankerung sowie weitere secundäre Reactionen zwischen „Receptoren" sollen Ursache der Verteilung und Wirkung der Arzneimittel sein.

Im Anfang seiner wissenschaftlichen Tätigkeit hat Ehrlich die Möglichkeit, dass auch „physikalische" Reactionen das Geschehen im Organismus ebenso wie chemische Reactionen beeinflussen könnten, vielfach in Erwägung gezogen[1]); in seinen späteren Arbeiten aber zeigt sich immer mehr die Tendenz, das biologische Verhalten von Arzneistoffen, Toxinen, Nährstoffen usw. auf rein chemischem Wege zu erklären[2]) und nur selten erinnern uns Worte wie „Zellspringer", „Zellhafter"[3]) an ver-

1) P. Ehrlich, Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. Berlin 1885.

2) Das findet z. B. klar seinen Ausdruck, wenn Ehrlich die „Reactionen" der „Receptoren" vergleicht mit der Reactionsart der Derivate des Benzylcyanides mit p-Nitrosodimethylanilin (P. Ehrlich, Beitr. z. exp. Path. u. Chemother.).

3) P. Ehrlich, Aus Theorie und Praxis der Chemotherapie. Leipzig 1911.



gangene Zeiten. Das von Ehrlich für seine „neue“ Forschungsrichtung geprägte Schlagwort „Chemotherapie“ bezeichnet zwar treffend die Grundideen seiner Theorien, bringt aber in ebenso prägnanter Weise deren Einseitigkeit zum Ausdruck.

Einen scheinbar glänzenden Beweis für seine Theorien schien Ehrlich durch die Synthese des Salvarsans beigebracht zu haben, das er auf Grundlage seiner Seitenkettentheorie aufgebaut und das sich von hervorragend praktischer Bedeutung gezeigt hat. Trotzdem musste ich bei der experimentellen Bearbeitung des Themas „Die Beziehungen zwischen chemischer Constitution und Vitalfärbungsvermögen bei sauren Farbstoffen“[1]) erfahren, dass die Ehrlichsche Chemoceptorentheorie zur Erklärung der beobachteten Tatsachen völlig versagte.

Das mit dem Salvarsan verwandte Trypanblau (die Verwandtschaft dieser beiden Substanzen habe ich a. O. näher definiert), das Ehrlich[2]), Nicolle und Mesnil[3]), Bouffard[4]), Goldmann[5]), und in neuerer Zeit eine grosse Zahl von Forschern zu Vitalfärbungszwecken benützt hatten, bildete den Ausgangspunkt für meine Versuche. Die grosse Anzahl dem Trypanblau nahe verwandter Farbstoffe ermöglichte es die „Chemoceptoren“ in der mannigfaltigsten Weise zu variieren, und hierdurch auf ihre biologische Reaction zu prüfen. Anfangs allein, später in gemeinsamer Arbeit mit Herbert M. Evans stellte ich nun experimentell fest, dass viele Farbstoffe mit scheinbar geeigneten „Chemoceptoren“ garnicht vital färbten, und dass Substanzen mit ungeeigneten „Chemoceptoren“, ja sogar solche, bei denen man von „Chemoceptoren“ überhaupt nicht mehr reden konnte (Metallcolloide, Farbstoffe ohne „Seitenketten“ usw.), oft die prachtvollste Vitalfärbung gaben.

Dieser negativen Feststellung konnten wir aber bald positive Resultate entgegenstellen, durch die wir das „Wesen der Vitalfärbung mit sauren Farbstoffen“ zwanglos erklären konnten. Wir hatten nämlich bei unseren Tierversuchen die auffallende Beobachtung gemacht, dass Lösungen ein und desselben Farbstoffes sich je nach der Bereitungsweise, der Concentration, des Elektrolytgehaltes, des Alters usw. biologisch verschieden verhielten.

Der physikalische Lösungszustand schien also von grösserer Wichtigkeit für das Vitalfärbungsvermögen als die Anwesenheit passender „Chemoceptoren“.

Um einen Einblick in den physikalischen Zustand der Farbstofflösungen zu gewinnen, stellten wir nun gemeinsam mit F. Wilborn

---

1) W. Schulemann, Arch. mikr. Anat. 1912. Bd. 79. S. 223. Arch. d. Pharmaz. 1912. Bd. 250. S. 252, 389. Diese Zeitschr. 1912. Bd. 11. S. 1. — H. M. Evans, W. Schulemann, F. Wilborn, Jahrb. d. Schles. Ges. f. vaterl. Cult. Breslau 1913. Deutsche med. Wochenschr. 1914.

2) P. Ehrlich, Berliner klin. Wochenschr. 1907. Nr. 9—12.

3) Nicolle et Mesnil, Ann. d. l'Instit. Pasteur. 1906. T. XX. Nr. 6 u. 7.

4) Bouffard, Ibid. 1906. T. XX. No. 6.

5) E. Goldmann, Bruns' Beitr. z. klin. Chir. 1909 u. 1912. — Verhandl. d. deutschen pathol. Ges. Erlangen 1910.



Kurven für die Diffusionsgeschwindigkeit in einem Gelatinegel auf[1]). Dabei zeigte sich eine überraschende Uebereinstimmung zwischen dem physikalischen und dem Tierversuch: Stoffe ohne bzw. mit geringer Diffusionsgeschwindigkeit färbten nur local vital; zeigten die Lösungen eine mittlere Diffusionsgeschwindigkeit, so erhielten wir schöne allgemeine Vitalfärbung, deren Eintritt und Dauer in völliger Parallele zum Verlauf der Kurve stand; Substanzen endlich, die sehr schnell diffundierten, wurden garnicht in den Zellen des Tierkörpers deponiert, sondern schnell durch Harn und Kot wieder ausgeschieden.

Weitere Beweise für unsere Anschauungen konnte ich dann gemeinsam mit Evans erbringen. Durch Aenderung des Lösungszustandes konnten wir Nichtvitalfarbstoffe zu den schönsten Vitalfarbstoffen machen und umgekehrt. Wir konnten ferner zeigen, dass Farbstoffe ganz anderer Klassen, als die, welcher das Trypanblau angehört, denselben Gesetzen gehorchen, z. B. Anthrachinonderivate, Fluorescinfarbstoffe, Rhodamine, Oxyazofarbstoffe u. a. m. Ebenso beweisend für unsere Theorie war auch die Tatsache, dass colloidale Lösungen von Metallen (Silber, Gold, Platin, Palladium) Vitalfärbung gaben[2]).

An diese Kette von Beweisen möchte ich nun einen neuen anschliessen, der auf eine Beobachtung von Evans zurückgeht. Evans hatte gesehen, dass nach der Injection der rein rubinroten Lösung von Congorubin in den vitalfärbbaren Zellen rote Flüssigkeitsbläschen auftraten, die mitunter tiefblaue Körnchen in lebhaft tanzender Bewegung einschlossen (Brownsche Molek.-Bew.); daneben fanden sich noch ebenso tiefblaue Concremente frei im Zellprotoplasma. Anfangs glaubten wir, dass der rote Farbstoff durch einen blauen verunreinigt sei und diese Verunreinigung durch die isolierte Ablagerung der Componenten im Protoplasma sichtbar würde (es wäre dies zur „scheinbaren Metachromasie" der Histologen in Parallele zu stellen gewesen). Die Prüfung des Farbstoffes auf Verunreinigungen nach den von mir zusammengestellten Methoden[3]) zeigte jedoch, dass der Farbstoff einheitlich war — dass also „echte Metachromasie" vorlag. Dieselben Erscheinungen erhielten wir auch bei Verwendung eines noch besonders gereinigten Farbstoffes, und konnten sie in der Folge noch bei einer grossen Reihe anderer Farbstoffe in mehr oder weniger ausgesprochenem Masse beobachten.

Die Erklärung der beschriebenen Tatsachen stiess anfangs auf Schwierigkeiten, da ich bei der Prüfung der Congorubinlösung fand, dass die rote Farbe in Blau überging

1. durch Säurezusatz — Indicatorreaction,
2. durch Elektrolyt- (NaCl, Na_2SO_4) Zusatz — Elektrolytfällung einer colloidalen Lösung.

Die Entscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten war von principieller Bedeutung.

1) Die ausführliche Arbeit wird noch erscheinen. Im übrigen vergleiche Evans, Schulemann, Wilborn l. c.

2) Ausführlich werde ich hierüber später berichten.

3) W. Schulemann, Arch. d. Pharm. Bd. 250. 389.



Der Eintritt einer Indicatorreaction — einer chemischen Reaction — — hätte für Ehrlichs Theorien sprechen können. Elektroytfällung der colloidalen (besser semicolloidalen) Farbstofflösung als Ursache der Metachromasie musste für die von Evans und mir aufgestellten Theorien sprechen.

Die erste Frage war daher: Geben auch Nichtindicatoren metachromatische Vitalfärbungen? Im „Bordeaux extra" gelang es bald den metachromatisch färbenden Nichtindicator aufzufinden und diesem Farbstoff schliessen sich noch mehrere andere an. Aber auch vom Congorubin liess sich beweisen, dass der Farbumschlag nicht auf einer Indicatorreaction beruht. Congorubin ist vermöge seiner α-Amino-β-azo-Gruppe ein Indicator und bei Zusatz der Ionen-Lösungen von Salm[1]) zur wässrigen Farbstofflösung konnte ich feststellen, dass die Umschlagsgrenze bei einer Wasserstoffionenconcentration von 10^{-4} H-Ionen lag. Diese Umschlagsgrenze entspricht genau der des vielverwendeten Indicators Congorot, mit dem Congorubin nahe verwandt ist. Ich prüfte weiterhin die Verschiebung der Umschlagsgrenze bei beiden Farbstoffen in eiweisshaltigen Medien, da ich den Verhältnissen im Tierkörper möglichst nahe zu kommen wünschte und Sörensen[2]) nachgewiesen hat, dass ein Eiweissgehalt der Lösungen die Indicatorreaction beeinflusst. Für Congorubin und Congorot fand sich eine parallele Verschiebung der Umschlagsgrenze von der niederen zur höheren Wasserstoffionenconcentration. Die vergleichende Untersuchung der beiden Farbstoffe erscheint also einwandsfrei.

Zu den Tierversuchen verwendeten wir ein schön vitalfärbendes Congorot und stellten fest, dass keine Metachromasie eintrat. Trotzdem hatte das Congorot seine Indicatoreigenschaften durch die „Verankerung" in der Zelle nicht verloren. Ein isoliertes Gewebestückchen zeigt unter dem Mikroskop rote „Granula"; lässt man nun von aussen Salzsäure zufliessen, so erfolgt prompt Blaufärbung. Die physikalische Untersuchung der Congorotlösung zeigte, dass bei Elektolytzusatz der Farbstoff in roten Flöckchen abgeschieden wird, so dass Tierversuch und Untersuchung im Reagenzglase wiederum völlig übereinstimmten. Ich stelle die Resultate kurz zusammen:

„Congorubin" ändert als Indicator und bei der Elektrolytfällung seine Farbe von rot nach blau; es färbt metachromatisch.

„Bordeaux extra" ist kein Indicator, ändert aber bei Elektrolytfällung seine Farbennuance; es färbt metachromatisch.

„Congorot" ändert als Indicator seine Farbe, bleibt aber bei der Elektrolytfällung unverändert, es färbt nicht metachromatisch.

Eine Indicatorreaction hat demnach die Farbänderung im Organismus nicht bedingt und die Erfüllung des Wunsches von Hoeber[3]) „es möge einmal ein Indicator in eine Zelle gebracht werden", lässt nur den negativen Schluss zu, dass eine nennenswerte Wasserstoffionenconcentration

1) Salm, Z. phys. Ch. 1906. Bd. 57. S. 471; 1908. Bd. 63. S. 83.

2) Sörensen, Bioch. Zeitschr. 1909. Bd. 21. S. 131; 1909. S. 253; 1909. Bd. 22. S. 352; 1910. Bd. 24. S. 381.

3) Hoeber, Physik. Chemie der Zelle. III. Aufl. Leipzig 1911. S. 162.



in den Vacuolen — den „Zellmägen" — der färbbaren Phagocyten nicht besteht.

Aus der oben gegebenen Zusammenstellung aber können wir entnehmen, dass die Metachromasie unserer Farbstoffe bedingt ist durch Aenderungen des Lösungszustandes der Farbstoffe, und hiermit werde ich mich noch näher zu befassen haben. Ich habe bisher ganz allgemein von einer „Aenderung des Lösungszustandes" gesprochen und muss diesen Begriff definieren. Graham[1]) hat die Lösungen eingeteilt in krystalloide und colloide Lösungen, doch hat die weitere Entwicklung der physikalischen Chemie gezeigt[2]), dass diese Begriffe Grenzzustände bezeichnen, zwischen denen die mannigfaltigsten Uebergänge existieren. Manche Körper können sich in gleichem Lösungsmittel bald als Colloide, bald als Kristalloide lösen, ja in einer Lösung können sich beide Zustände im Gleichgewicht befinden. Man hat diese Gruppe von Stoffen als „Semicolloide" bezeichnet und zu ihr gehören auch unsere hochmolecularen Farbsäuren. Biltz[3]) hat die Lösungen dieser Farbstoffe physikalisch untersucht und fasst seine — uns hier interessierenden — Ergebnisse in folgenden Sätzen zusammen:

Die Farbstoffe sind Elektrolyte, die sich in einem Associations-, Dissociations- und Hydrolysengleichgewicht befinden, so dass polymere Farbstoffmolecüle, Farbstoffionen, Natriumionen und die Producte der Hydrolyse nebeneinander bestehen. „Bei sämtlichen Farbstoffen wird durch Natriumsulfat das Nebeneinander von Einzelmolecülen bzw. deren Ionen und polymeren Molecülen zugunsten der letzteren verschoben . . ."

„Die Wirkung des Natriumsulfates kann sich zusammensetzen aus der elektrolytisch dissociationshemmenden Function des gleichionigen Zusatzes und der colloidchemisch ausfällenden Wirkung des Salzes."

Hieraus ist nun klar ersichtlich, in welcher Weise der Elektrolytzusatz zu den Lösungen von Congorot, Congorubin usw. wirkt. Die ursprünglich roten Lösungen dieser Farbstoffe werden durch den Elektrolytzusatz mehr und mehr nach dem colloiden Grenzzustand hin verschoben, durch Zurückdrängung der elektrolytischen Dissociation und durch Bildung immer grösserer Farbstoffmolecülaggregate. Sind diese Aggregate endlich gross genug geworden, so bleiben sie nicht mehr in Lösung — der Farbstoff flockt aus.

Während nun viele Stoffe bei der Bildung solcher Aggregate und beim Ausflocken keine Farbänderung zeigten (z. B. Congorot), findet bei anderen ein Farbenwechsel statt (z. B. Congorubin, Bordeaux extra).

Ein solcher Farbenwechsel ist aber schon lange bekannt bei der Coagulation von Goldhydrosolen und ist das Analogon zu meinen Beobachtungen bei Farbstoffen. Goldhydrosole, dargestellt nach den Vorschriften von Zsigmondy, sind meist rein rubinrot und ändern bei der

1) Graham, Philos. Transact. 1861. Bd. 183. Lieb. Annal. Bd. 121. S. 1—77 (1862).

2) Zsigmondy, Colloidchemie. Leipzig 1912.

3) W. Biltz u. H. Steiner, Z. f. Chem. u. Industr. d. Colloide. 1910. Bd. 7. S. 113. — W. Biltz u. E. Pfenning, Gedenkboek-Van Bemmelen. 1910. — W. Biltz u. A. v. Vegesack, Zeitschr. Physik. Chem. 1910. Bd. 73. S. 481. — W. Biltz u. F. Pfenning, ibid. (1911). Bd. 77. S. 91.

Coagulation ihre Farbe von rot in violett und blau. Vollständig aufgeklärt ist die letzte Ursache für diesen Farbwechsel noch nicht (vgl. hierzu Zsigmondy[1]). Festgestellt aber ist, dass die Ultramikronen der roten Lösungen grün sind und dass in blauen Lösungen gelbe bis rotbraune Ultramikronen vorhanden sind, die Aggregate der grünen Ultramikronen vorstellen. Violette Lösungen enthalten beide Arten neben einander. (Die Farben der Lösungen sind für durchfallendes Licht, die der Ultramikronen für abgebeugtes angegeben.) „Man kann kaum einen besseren Beweis als gerade diesen Farbenumschlag dafür finden, dass die Goldteilchen sich flockenartig (d. h. durch Zusammenlagerung) und nicht nach Art der Flüssigkeitströpfchen durch Teilchenverschmelzung zu grösseren Tröpfchen vereinigen. Würde letzteres der Fall sein, so müssten die Ultramikronen von coaguliertem Golde (der blau durchsichtigen Goldzerteilungen) mit den durch Wachstum entstandenen (der roten Lösungen) identisch sein, wofern sie die gleiche Masse besitzen wie diese." (Vgl. Zsigmondy l. c. S. 107.)

Diese auffälligen Uebereinstimmungen zwischen dem Farbwechsel coagulierender Farbstofflösungen und Goldhydrosole hat schon Michaelis[2]) erkannt. Er hatte gefunden, dass Fuchsin in wässriger Lösung durch Kochsalz ausgesalzen wird. Durch Erhitzen kann man das Fuchsin in der Kochsalzlösung wieder in Lösung bringen. Kühlt man nun ab, so erhält man je nach Umständen Flüssigkeiten, welche das Licht rotviolett, intensiv blauviolett oder cyanblau durchlassen, während im auffallenden Licht die rote Farbe des Fuchsins auftritt. Ultramikroskopisch waren solche „blaue Lösungen" optisch völlig auflösbar, während rein wässrige Lösungen des Farbstoffes optisch nicht völlig aufgelöst werden konnten. Das Fuchsin ist in den blauen Lösungen in ultramikroskopischen Teilchen suspendiert, welche das Licht blau durchlassen. Nach 24 Stunden sind solche Lösungen vollständig ausgeflockt (Michaelis).

Wenngleich diese Analogieschlüsse zwischen dem Farbenwechsel coagulierender Goldhydrosole und dem coagulierender Farbstofflösungen eine Erklärung der Metachromasie bei Vitalfarbstoffen möglich erscheinen lassen, so habe ich dennoch versucht, der Frage experimentell noch weiter nachzugehen. Beruhte die Metachromasie auf Coagulation der Farbstofflösungen, so mussten auch injicierte rote Goldhydrosole metachromatisch vitalfärben. Ich verwendete zu den Versuchen eine Lösung colloiden Goldes (v. Heyden, Dresden-Radebeul) und injicierte sie Mäusen und Kaninchen subcutan, intraperitoneal und intravenös. Die mit Schutzcolloid versehenen Lösungen waren schön rubinrot. Bei der mikroskopischen Untersuchung aber zeigten alle vitalfärbbaren Zellen intensiv schwarzblaue Granula. Es war also auch beim colloiden Gold zu constatieren, dass die Vitalfärbung metachromatisch war.

Die vergleichende Untersuchung von Farbstoffen und Goldhydrosolen hat also ergeben, dass die bei der Vitalfärbung mit den genannten Substanzen auftretenden metachromatischen Erscheinungen zurückzuführen

1) Zsigmondy, Colloidchemie. Leipzig 1912. S. 99ff.
2) Michaelis, Virch. Arch. Bd. 179. S. 195. (1905).



sind auf eine partielle (Farbstoffe) oder vollständige (Farbstoffe und Goldhydrosol) Coagulation der colloiden Lösungen. Wir haben es hier also mit einem rein physikalischen Vorgang zu tun.

Ein Vergleich zwischen den Eigenschaften von Congorubin-, Bordeaux extra- und anderen Farbstofflösungen mit denen von Goldhydrosolen aber gestattet noch weitere Schlüsse auf die Natur der „Granula" selbst, welche bei der Vitalfärbung in den Zellen entstehen. Es ist vielfach die Frage discutiert worden (Ehrlich, Goldmann u. a. m.), ob die Granula aufzufassen seien als Adsorptionsverbindungen oder als starre colloide Lösungen, ob sie durch Lackbildung entstanden seien oder durch eine Reaction gebildet würden, wie sie ein Schutzcolloid mit mit einem irreversiblen Colloid eingeht (letzteres wäre wohl zu den Adsorptionsverbindungen zu zählen). Nun sehen wir aber beim colloiden rot gelösten Gold, dass Schutzcolloide die Farbe nicht ändern, Adsorption an Baumwolle eine rote Goldfärbung gibt, dass Tonerdehydrogel rote Goldlacke liefert und dass starre colloide Lösungen von Gold gleichfalls rot sind (Rubinglas). Blaue Färbung tritt nur bei der Coagulation ein und — bei der Granulabildung bei der Vitalfärbung.

Es war also möglich, gegenüber den Hypothesen anderer Autoren direct experimentell zu erweisen, dass die Farbgranula in den lebenden Zellen reine Farbstoff- bzw. Metallkörnchen sind, die als Fremdkörper im Protoplasma liegen. Irgendwelche präformierte Grundlagen (ein alter Streitpunkt der Histologen!) haben diese Granula nicht, ebensowenig werden uns solche Stoffwechselprocesse, wie etwa die Producte der inneren Secretion (Goldmann), dargestellt. Auch Reactionen chemischer Natur vermag uns diese Art von Vitalfärbung nicht kenntlich zu machen. Hierauf habe ich bereits in einem Vortrage[1]) aufmerksam gemacht. Ich wies damals darauf hin, dass eine chemische Reaction der „Chemoceptoren", die sämtlich Auxochrome sind, eine Aenderung der Farbnuance bei der Vitalfärbung zur Folge haben müsste. Bei vielen Farbstoffen ist eine solche Farbänderung garnicht zu beobachten, wo aber Metachromasie auftritt, ist sie auf physikalische Grundlagen zurückzuführen. (Auf das Sulforhodamin komme ich weiter unten zurück.)

Die vitale Färbbarkeit einer Zelle ist also allein das Zeichen für einen gewissen biophysikalischen Charakter des Protoplasmas einer bestimmten Gattung von Zellen. Die Farbstoffe gelangen durch Phagocytose der Ultramikronen oder deren Aggregate in das colloide System des Protoplasmas. Durch Coagulation der Ultramikronen entstehen nun kleine Concremente, die verstreut als Fremdkörper im Protoplasma liegen[2]).

Aber das Studium der Literatur zeigt, dass meine hier ausgesprochenen Ideen schon früher einmal da waren — von Einfluss auf meine

1) Evans, Schulemann und Wiborn l. c.

2) Es wäre auch denkbar, dass bei einigen Farbstoffen die Coagulation im Blutstrom eintritt, dass nun Aggregate von Ultramikronen phagocytiert werden und es nun intracellulär zu einer partiellen Peptisation der reversiblen Colloide käme. Die Frage soll noch näher geprüft werden, ihre Entscheidung ist jedoch ohne principielle Bedeutung für das Vitalfärbungsproblem.



Arbeit waren sie nicht, da sie an einem ganz anderen Material gewonnen worden sind. Sie stammen von — Ehrlich und finden sich in seinem Buche „Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus“ (Berlin 1885), S. 54. „Ueber die Verteilungsgesetze des Alizarinblaus.“ Ehrlich behauptet, dass das Alizarinblau im Blutstrom (nach Injection als Sulfitverbindung) in colloider Lösung kreise. Da eine solche Lösung nicht diffusibel sei, könne die in dieser „Pseudosolution“ befindliche Farbe nicht in die Zellen gelangen. Es sollen sich vielmehr im Blutstrom feine Concremente bilden (S. 61), und diese werden mechanisch von Zellfortsätzen aufgenommen (also phagocytiert). S. 62 kommt Ehrlich zu dem Schlusse:

„Schliesst man sich dieser Auffassung an, so wird man die Bläuung der Organe auf einen physikalischen Act zurückführen und die Dinge sich mechanisch zurechtlegen müssen . . . Das Alizarinblau verharrt zunächst, wie wir gesehen, in der Mehrzahl der Organzellen als unlösliches Korn und kann es daher auf seine Umgebung einen chemischen nutritiven Reiz ebensowenig ausüben als etwa ein Glasstäubchen, ein Kohlepartikelchen. Wir glauben somit von einer specifisch erregten Zelltätigkeit absehen zu dürfen und vielmehr annehmen zu müssen, dass der Zelleib hier eine passive Rolle spielt und es sich im wesentlichen um ein grobmechanisches Eindringen oder Einpressen feinster Partikelchen handelt. Unterschiede in der Verbreitung der Färbung seien einmal bedingt durch die Grösse der Farbkörnchen, dann aber von der „Porengrösse“ bzw. „Maschenweite“ des Protoplasmas.“

Soweit Ehrlichs Anschauungen im Jahre 1885.

Ich habe, da diese Resultate von Ehrlich an einem anderen Material als dem von mir verwendeten gewonnen sind, die Versuche mit Alizarinblau wiederholt. Dabei aber zeigte sich, dass Alizarinblau vor allem Drüsenepithelien färbt, nicht dagegen unser phagocytierendes vitalfärbbares Gewebe. Obgleich ich also bezüglich Ehrlichs damals ausgesprochener Theorie[1]) gerade für Alizarinblau und die von diesem gefärbten Zellen viele Zweifel hege, glaube ich doch von einem näheren Eingehen auf dieselbe absehen zu sollen, da in den letzten 30 Jahren viele neue Tatsachen bekannt geworden sind, deren Kenntnis und Anwendung damals natürlich unmöglich war (z. B. Diffusion der Colloide in colloiden Systemen [freie Diffusion] und die Theorie von den Semicolloiden). Zudem steht Ehrlich heute auf einem ganz anderen Standpunkt als früher. Nur bei der Färbung mit Benzopurpurin denkt er noch einmal seiner früheren Theorie, ohne dieselbe aber auch bei anderen Farbstoffen[2]) zu berücksichtigen.

Dass Ehrlich diesen Gedanken nicht weiter verfolgt hat, lag wohl vor allem daran, dass die Colloidchemie damals noch in den Anfängen ihrer Entwicklung stand. Unter diesen Umständen war natürllich gar nicht daran zu denken, derartige biophysikalische Fragen zu lösen, da

1) Diese Theorie für Alizarinblau lässt sich weder mit den Befunden im Tierversuch in Einklang bringen, noch stimmt sie mit dem überein, was man jetzt von der Diffusion der Colloide in colloiden Lösungen weiss.

2) P. Ehrlich, Beiträge zur exp. Path. u. Chemotherapie.



selbst einfache colloidchemische Vorgänge noch nicht erklärt, ja nicht einmal bearbeitet waren. Ich befand mich darin in einer weit glücklicheren Lage, da die Colloidchemie jetzt schon gegen früher weit entwickelt ist. Aber Grenzen sind auch jetzt noch vorhanden und die Frage, was Phagocytose, d. h. Adsorption, letzten Endes sei, muss auch ich offen lassen. Sobald der Begriff Adsorption von der physikalischen Chemie erklärt sein wird, wird auch die Vitalfärbung mit sauren Farbstoffen von neuem erfolgreich zu bearbeiten sein.

Ich habe nun noch auf die Metachromasie bei der Vitalfärbung mit Sulforhodamin einzugehen, welche von Andreew[1]) in Ehrlichs Institut ausgeführt worden ist. Seine Resultate sind spärlich (obwohl er einige hundert [719] Mäuse zu den Versuchen brauchte!!). Aber sie sind interessant. Andreew berichtet ausführlich, welche Dosen von Sulforhodamin von Mäusen vertragen werden, auch beschreibt er den zeitlichen Ablauf der Färbung und Entfärbung sehr genau. Er schildert dann die Intensität der Färbung der einzelnen Organe und gibt endlich einige mikroskopische Befunde. Weitverbreitet findet sich eine diffuse Rosafärbung im Tier, aus der sich auffallend blauviolette Stellen hervorheben. Blauviolett seien viele Leberzellkerne sowie Kerne des Epithels der Harnröhre, der Blutgefässe, der Nierenglomeruli, der glatten Muskelfasern der Arterien, des Bindegewebes. Endlich sei die blaue Farbe in den Gallengängen der Leber, in den Henleschen Schleifen sowie den Enden der Sammelröhrchen des Nierenparenchyms zu finden. Neben roter Lösung ist der blaue Farbstoff noch in Gallenblasen- und Darminhalt zu finden. Mit Zenker-Lösung sei das alles fixierbar, schlechter allerdings die blaue Färbung als das diffuse Rosa. Obwohl dem Autor die chemische Formel des Farbstoffes unbekannt ist, zieht er aus diesen Versuchen den Schluss, dass die vitale Färbung wieder einmal ihren Wert für das Studium chemischer Vorgänge im Tierkörper gezeigt habe[2]).

Wesentlich sorgfältiger hat später Goldmann[3]) die Vorgänge bei der Sulforhodaminfärbung studiert. Leider hat sein früher Tod ihn verhindert, seine Resultate ausführlich zu publicieren, und wir erfahren von Goldmanns Versuchen nur, dass der Farbstoff in den Kernen der Leberzellen in blauen Krystallen ausgeschieden wird.

Da es mir nach den bei der Vitalfärbung gemachten Erfahrungen durchaus unwahrscheinlich erschien, dass dieser Metachromasie ein chemischer Vorgang zugrunde liege, da es ferner von principieller Bedeutung war, die wahre Ursache hierfür festzustellen, untersuchte ich den Farbstoff mit physikalischen Methoden.

Sulforhodamin Iag, der Farbwerke vorm. Meister, Lucius und Brüning, Höchst a. M., stellt ein dunkelrotes Pulver dar, das in Wasser mit eosinroter Farbe löslich ist. Ein Muster wurde mir liebenswürdiger Weise von der genannten Firma überlassen. Ebenso wurde mir die Formel angegeben, deren Veröffentlichung jedoch das Handelsinteresse

1) Andreew, Virchows Arch. 1911. Bd. 204. S. 447.
2) Goldmann, Berliner klin. Wochenschr. 1912. No. 36.
3) Andreew, l. c. S. 452.



der Firma verbietet. Ihre Kenntnis ist für unsere Zwecke auch vollständig belanglos[1]).

Beim Versetzen der roten wässrigen Lösung mit einer Elektrolytlösung (NaCl) erhält man eine Fällung des Farbstoffes in orangeroten Concrementen. Beim Erhitzen geht der Farbstoff wieder in Lösung und fällt beim Abkühlen wiederum aus. Die Flüssigkeit zeigt in der Aufsicht die bekannte rote Farbe des festen Sulforhodamins, in der Durchsicht aber weist sie einen blauen Ton auf. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Niederschlages finden sich den orangefarbenen Concrementen nunmehr feine rote bis blauviolette Nadeln beigemengt. In weit schönerer Form waren diese Nadeln zu erhalten beim Fällen einer Lösung des Farbstoffes in verdünntem Alkohol durch Aetherzusatz, oder beim langsamen Abkühlen einer concentrierten, heissen, wässrigen oder wässrig-alkoholischen Lösung des Sulforhodamins. Isoliert man die in der Durchsicht blauen Nadeln, so erhält man ein in der Aufsicht rotes Pulver, das in Wasser wieder mit roter Farbe löslich ist. Bei weiterer Ausbildung der Nadeln entstehen kleine Platten, die von der Fläche rot bis rotgelb, von der Kante blauviolett erscheinen.

Wir haben hierbei also gesehen, dass aus der Farbstofflösung erhalten werden können:

a) Orangerote amorphe Concremente;
b) Nadeln und Platten, die je nach ihrer Lage rotgelb bis blauviolett erscheinen können.

Alle diese „Modificationen" sind ineinander überführbar. Das Auftreten der blauvioletten Farbe ist also ein rein optisches Phänomen an Kristallen und hat mit chemischen Vorgängen nicht das Geringste zu tun. In der Tat erweist sich auch der Originalfarbstoff selbst schon kristallinisch und ist in der Durchsicht (mit Canadabalsam auf dem Objectträger verrieben oder in Benzol, Aether usw. aufgeschwemmt) blauviolett.

Leider gelang es nicht, genügend grosse Kristalle des Farbstoffes zu züchten, um die Kristallform exact bestimmen zu können. Herr Geh.-Rat Prof. Dr. Hintze hatte jedoch die Liebenswürdigkeit, durch Herrn S. Riedel am Mineralogischen Institut der Universität Breslau die Kristallnadeln optisch untersuchen zu lassen, der über den Befund, wie folgt, berichtet:

„Das Sulforhodamin krystallisiert in langen dünnen Nädelchen, die im durchscheinenden Lichte rot, in auffallendem Lichte gelb erscheinen und oft fächerartig gruppiert sind. Eine optische Hauptschwingungsrichtung bildet mit der Längsachse des Kristalls einen Winkel von etwa 32°. Die Nadeln zeigen starken Pleochroismus von rotviolett bis gelb."

Damit ist also festgestellt, dass die Kristalle des Sulforhodamins Dichroismus zeigen, dass sie je nach der Schwingungsrichtung eine verschiedene Farbenabsorption haben[2]) [3]).

1) Andreew (l. c. S. 452) ist hierüber anderer Ansicht.

2) Naumann-Zirkel, Elemente der Mineralogie. 1907. Pleochroismus S. 260.

3) F. Rinne, Element. Anleitung zu kristallograph. optischen Untersuchungen vornehmlich mit Hilfe des Polarisationsmikroskops. Leipzig 1912. S. 122.



Dass auch die „Metachromasie“ im Tierkörper keine anderen Ursachen hat, lässt sich klar erweisen, ebenso lässt sich wohl auch die so wunderbare Kernfärbung auf einfache Vorgänge zurückführen. Verfolgen wir den Weg des Farbstoffes durch den Tierkörper. Bald nach der intraperitonealen Injection der klaren roten Lösung findet eine Eindickung derselben statt, wobei gleichzeitig ein Hineindiffundieren der Farblösung in das umliegende Gewebe zustande kommt. Im Gewebe aber sind die Lösungsbedingungen für den Farbstoff ungünstiger. Bei einer gewissen Concentration[1]) erfolgt ein Ausfallen in amorpher Form (z. B. in Vacuolen von Makrophagen) oder in Kristallen (die Kerne und das Protoplasma der angrenzenden Zellen). In den Kernen wird die Concentration eine besonders hohe oder es sind hier die ungünstigsten Lösungsbedingungen[2]) für den Farbstoff, so dass hier besonders reichliche Kristallisation stattfindet. Mit fortschreitender Concentration der noch freien Farbstofflösung kommt es schliesslich zur Abscheidung von Concrementen und Kristallen in der freien Bauchhöhle. Die Farbstofflösung diffundiert nun weiter und gelangt schliesslich in die Lymph- und Blutbahn und wird von dem Flüssigkeitsstrom im ganzen Körper verbreitet. Da die Lösungsbedingungen im Blutstrome bessere sind, diffundiert der Farbstoff aus der Bauchhöhle rasch in ihn hinein. Das Blut entledigt sich nun des Farbstoffes durch die natürlichen Ausscheidungswege: Leber und Niere. Infolgedessen steigt in diesen Organen die Farbstoffconcentration rapide an, und es kommt von neuem zur Abscheidung von Sulforhodamin sowohl in den Kernen vieler Drüsenepithelien wie auch in ihrem Protoplasma; aber auch in den Ausführungsgängen ist die Farbstoffconcentration eine so hohe, dass in den Tubuli contorti, den Sammelkanälchen der Niere, im Nierenbecken, Ureter und Blase sowie in den Gallengängen, der Gallenblase und im Darmlumen unsere wohlbekannten Nädelchen und Platten in allen Uebergängen und Farbennuancen (von gelbrot bis blauviolett) abgeschieden werden. Mit zunehmender Abscheidung verschwindet zunächst die blaue Kernfärbung in den zuerst gefärbten Zellen, dann nimmt die Färbung weiter schnell ab. Wenige Stunden später findet man blaue Kerne nur noch in Leber und Niere, dann verschwindet auch ihre Färbung.

Bei diesem Weg durch den tierischen Körper wird also der Farbstoff vorübergehend in amorpher und in Kristallform abgeschieden und es kommen dabei alle die Formen und Farbennuancen zur Beobachtung, welche wir bereits früher kennen gelernt haben.

Weniger gut aber gelingt bei einfacher mikroskopischer Betrachtung zu sagen, in welcher Form der Farbstoff in den blaugefärbten Zellkernen abgelagert ist. Goldmann hat ja mit den stärksten Objectiven Kristalle mit genügender Sicherheit wahrnehmen können, doch gelingt dies nicht immer.

1) Auch Aenderungen der Concentration der einzuspritzenden Farbstofflösungen beeinflussen die Intensität und den zeitlichen Verlauf der erhaltenen Vitalfärbung sehr wesentlich.

2) Das erscheint am wahrscheinlichsten, denn schon optisch erscheint der Zellkern dichter als das Protoplasma.



Ich konnte jedoch durch Untersuchung der gefärbten Organe mit dem Polarisationsmikroskop sowohl als mit Hilfe der Dunkelfeldbeleuchtung feststellen, dass die blaugefärbten Zellkerne stets Aggregate von Sulforhodaminkristallen enthalten. Ebenso liess sich zeigen, dass die optischen Erscheinungen der Kristalle in den Zellkernen mit denen völlig übereinstimmten, welche unter denselben Verhältnissen die künstlich dargestellten Kristalle zeigten.

Wir haben es also auch bei der metachromatischen Sulforhodaminfärbung mit einer rein physikalischen Erscheinung zu tun.

Interessant ist es nun, noch die beiden hier beschriebenen Arten von Metachromasie zu vergleichen. Im ersten Falle (Congorubin usw.) war sie bedingt durch einen Coagulationsprocess einer colloiden Lösung, im anderen Falle (Sulforhodamin) war Kristallisation die Ursache der Metachromasie. Das Sulforhodamin haben wir bisher als ein Kristalloid kennen gelernt, das aber gelegentlich auch Kolloideigenschaften zeigen kann[1]), denn wir sahen (wie bei der Vitalfärbung mit Colloiden) amorphe „Granula“ in den Makrophagen auftreten. In der Tat gelingt es nun auch typische Gele von Sulforhodamin beim freiwilligen Verdunsten seiner wässrigen Lösung zu erhalten. Damit aber ist ein Zusammenhang zwischen beiden Arten der Färbung gegeben, denn das Sulforhodamin ist ein kristallisierbares Colloid, das den Kristalloiden allerdings sehr nahe steht; in seinen Colloideigenschaften aber folgt es wieder den von uns aufgestellten Theorien.

Diese Beobachtungen glaube ich als einen directen Beweis für die Richtigkeit meiner Anschauungen vom Wesen der vitalen Färbung mit sauren Farbstoffen ansehen zu können, denn es gelingt auf diese Weise, Vorgänge in lebenden Zellen zu beobachten, die sich mit Sicherheit auf physikalische Grundlagen zurückführen lassen. Es lässt sich daraus aber der Schluss ziehen, dass physikalische bzw. physikalisch-chemische Processe im Tierkörper eine ebenso wichtige Rolle spielen wie chemische Vorgänge, und dass sie bei pharmakologischen Arbeiten eingehend zu berücksichtigen sind — ein Punkt, auf den Heffter[2]) erst neuerdings wieder nachdrücklich hingewiesen hat.

1) Aluminium, colloides Silber usw. sind Stoffe, die trotz ihrer Colloidnatur kristallisieren können (vgl. Zsigmondy, l. c. S. 7).

2) A. Heffter, Die Auffindung von Arzneimitteln. Berlin 1914. A. Hirschwald.

XXVIII.

Aus der medicinischen Poliklinik der Universität Halle a. S.
(Director: Prof. Dr. L. Mohr).

Ueber den Gaswechsel verschiedener Formen von Fettsucht und seine Beeinflussung durch Nahrungsaufnahme, Arbeit und Arzneimittel.

Von

Heinrich Haussleiter.

(Mit 1 Abbildung im Text.)

Einleitung.

Unsere heutigen Anschauungen und Kenntnisse vom Wesen der Fettsucht sind das Product zweier an sich heterogener Begriffe, des Begriffes eines Energiewechsels des Organismus und desjenigen der chemischen Correlation der Organe auf dem Wege der inneren Secretion. Beide wurden etwa zu gleicher Zeit im Anfang der achtziger Jahre des vorigen Jahrhunderts gebildet.

Der energetischen Betrachtungsweise gelang es durch Prüfung der Energiebilanz einen Teil der bis dahin ohne Unterschied als Fettsucht zusammengefassten Fälle restlos durch äussere Factoren verursacht zu erklären. Ein Zuviel an Nahrung oder ein Zuwenig an Körpermuskelarbeit konnte, gemessen an der für beide Factoren gleichen Einheit der äquivalenten Wärmemenge, mit physikalischer Genauigkeit als Ursache nachgewiesen werden. Die Mastfettsucht und die Faulheitsfettsucht schieden aus der Gruppe der eigentlichen Stoffwechselkrankheiten (trotz der vielleicht für die Fettsucht noch grösseren Bedeutung des Kraftwechsels bleibt diese Bezeichnung noch bestehen) aus.

Der Rest der Fälle liess sich nicht auf äussere Factoren zurückführen. Der Begriff der endogenen Fettsucht konnte energetisch nicht erklärt, nur umschrieben werden. Das Gesetz der Erhaltung der Energie schien für diese Formen einen sparsameren Energiewechsel zu fordern. Für den Grundumsatz wurde dieser in einigen Fällen nachgewiesen. Auch für den Arbeitsumsatz (sei es äussere, sei es Drüsen-Arbeit) wurde nach einer ökonomischeren Energieverwendung gefahndet. Diese liess sich jedoch bis jetzt nicht erweisen. Im Uebrigen ergab die genaue energetische Beschreibung einer Reihe solcher Fälle eine ungemeine Mannigfaltigkeit der Verhältnisse, die bis heute noch nicht erlaubt, auch nur eine bei endogenen Formen der Fettsucht vorkommende Eigenschaft des Energiewechsels auf alle diese Formen zu verallgemeinern.

Eine andere Forschungsrichtung gab nunmehr Anregung zu neuer Problemstellung und Aussicht auf eine das ätiologische Bedürfnis mehr



befriedigende Erklärung der endogenen Fettsucht. Nach den Untersuchungen über die innere Secretion kann man den Energiewechsel seiner Intensität nach normaler Weise als eine Function des polyglandulären Apparates auffassen, und so Störungen des Energiewechsels, also auch die endogene Fettsucht auf Störungen dieses Apparates zurückführen. Die zahlreichen anatomischen und funktionellen Drüsenanomalien, die sich oft mit endogener Fettsucht, wie schon früher bekannt war, vergesellschaftet fanden, gaben ein reiches Feld für Combinationen und Untersuchungen über ihren Zusammenhang mit dieser Anomalie des Energiewechsels. Der Einfluss von Schilddrüse, Zwischensubstanz der Genitaldrüsen, Hypophyse, Epiphyse, Thymus, Pankreas wurden teils im Tierexperiment, teils experimentell am Menschen durch Verabreichung entsprechender Organpräparate erforscht. Ein directer Einfluss auf den Energiewechsel des Menschen konnte bis jetzt nur bei der Schilddrüse experimentell bewiesen werden. Alles Uebrige blieb bisher Vermutung, aber ein Erfolg dieser Forschungsrichtung, der auch jetzt schon zutage tritt, war die neue Erkenntnis, dass nur die Combination von genauester klinischer Untersuchung des Energiewechsels einerseits in unbeeinflusstem, andererseits in experimentell-medicamentös beeinflusstem Zustand eine weitere Klärung der Fettsuchtsfrage zeitigen könne, und dass es erforderlich ist, eine möglichst grosse Reihe von Fällen nach diesen Gesichtspunkten möglichst individualisiert zu untersuchen und vorläufig zu sammeln, bis ein grösseres Material sichere Schlüsse erlaubt.

Die folgenden Untersuchungen wurden unter diesem Gesichtspunkt angestellt. Weiter wurde der Einfluss der Nahrungsaufnahme, der Arbeit und der Schilddrüsensubstanz auf den Gaswechsel von Fettsüchtigen geprüft; ausserdem wurde jedoch noch ein zweites Medicament in die Untersuchung miteinbezogen, das um so mehr Interesse verdient, als seine Wirksamkeit theoretisch auf ganz anderen als den eben dargelegten Anschauungen basiert ist, welche daher ebenfalls an dieser Stelle noch zu charakterisieren sind.

Es handelt sich um ein Metall der Platingruppe, bekanntlich der Gruppe der anorganischen Katalysatoren, um das Palladium. Dieses nimmt durch seine Fähigkeit, das 370fache Volumen an Wasserstoff zu absorbieren, in der anorganischen Chemie eine Sonderstellung ein. Es wurde nun angegeben, dass es auch auf lebende Substanz als oxydationssteigender positiver Katalysator wirke, und auch auf den menschlichen Organismus, wo er eine solche Anregung bedurfte, mit Erfolg angewandt werden könne in Form der, erst seit neuster Zeit darstellbaren colloidalen Lösung des Palladiumhydroxydul [$Pd(OH)_2$]. (1)*).

Bewahrheitete sich diese Angabe, so würde neben dem einzigen bisher beschrittenen Wege, die endogene Fettsucht organo-therapeutisch zu bekämpfen, ein zweiter einfacherer Weg gefunden sein, ohne den Umweg über den polyglandulären Regulationsapparat direct den Umsatz des lebenden Protoplasmas beeinflussend zu erreichen.

*) Siehe Literaturangabe: 1).



Methodik.

Folgende Punkte waren massgebend für die Wahl der Methodik unserer Versuche:

1. Es waren zu erstreben bequeme Vergleichswerte verschiedener Individuen verschiedener Altersstufen, zu deren Grundlage allein der Ruheumsatz zu verwerten ist.
2. Es mussten relativ kleine Abweichungen, wie sie durch z. T. kurz dauernde äussere Einflüsse (Arbeit, Nahrungsaufnahme) oder Medicamente hervorgerufen werden sollten, zu prägnantem Ausdruck gebracht werden.

Es wurde daher der sogenannte kurze Respirationsversuch in der von Zuntz bis ins einzelne kritisch ausgearbeiteten und in ihrer Bewertung abgegrenzten Anordnung gewählt (2, 3). Von dieser wurde in keinem wesentlichen Punkte abgewichen. An Einzelheiten sei daher nur Folgendes betont:

Der Versuchsraum befand sich im Souterrain, mit der Lage nach Norden, zeigte daher eine ziemlich gleichmässige, insbesondere während der Sommermonate nicht zu hohe Temperatur. Die Versuchsperson lag in leichtester Kleidung auf einem horizontalen Ruhelager unter Beobachtung sog. „vorsätzlicher Muskelruhe“. Die Nase wurde mit federnder Klemme geschlossen. Die Atmung erfolgte durch ein Gummimundstück, zu dem ein Zuntzsches Darmventil Luft aus dem Freien zuführte, während ein anderes die Exspirationsluft zur Gasuhr abführte. Letztere bestand in einem kurz zuvor geprüften trockenen transportablen Gasmesser nach Zuntz mit Ablesung bis zu 10 ccm und doppeltem Thermometer. Das abgelesene Gasvolumen wurde — unter Annahme vollkommener Wasserdampfsättigung der Exspirationsluft — auf Trockenheit und ausserdem, wie selbstverständlich, auf 0 Grad und 760 mm Quecksilberdruck reduciert [unter Benutzung der physikalisch-chemischen Tabellen von Landolt und Börnstein (4)]. Der Luftdruck wurde vor jedem Versuch auf einem Quecksilberbarometer auf Millimeter abgelesen, auf 0,1 mm abgeschätzt und [nach der Tabelle von Kohlrausch, Lehrbuch der praktischen Physik (5)] auf Temperatur 0 Grad für Ausdehnungscoëfficient der Glasskala und Quecksilbersäule corrigiert. Die Vorversuchsperiode wurde immer bis zu eingetretener gleichmässiger Atmung (erlaubte Schwankung der abgelesenen Minutenatemvolumina = 10 pCt.) nicht unter 10 Minuten, nach Erfordernis öfters über 20 Minuten ausgedehnt. Die Dauer des Hauptversuches schwankte in der Regel zwischen 25 und 40 Minuten. In den Versuchen 71—78 (vgl. Tabelle IX) mit z. T. kürzerer Versuchsdauer, ist diese in jedem Fall besonders angegeben. Die gewöhnlich gleichzeitig in zwei Büretten gleichmässig abgesogene Respirationsluft wurde meist sofort im Anschluss an den Versuch, zum mindesten noch am selben Tage mit einem etwas modificierten Zuntz-Geppertschen Analysenapparat unter Benutzung von Phosphor- und Natronlauge-Pipetten analysiert. Die Differenz der Doppelanalysen überschritt in der Regel nicht 0,05 pCt., als Grenze der erlaubten Abweichung wurde 0,1 pCt. festgesetzt. Zur Erlangung gleichmässiger Resultate stellte sich als wesentlich heraus, dass die beiden Messbüretten nicht nacheinander, sondern gleichmässig mit Exspirationsluft aufgefüllt wurden; und zwar wurde dazu möglichst die ganze während des Versuchs in eine der beiden Aufnahmebüretten gefüllte Luftsäule verwendet. So wurden Fehler vermieden, die sich sonst durch unvollkommene Mischung der in ihrer Zusammensetzung nicht ganz konstanten Exspirationsluft hätten ergeben können. Die Skala der mit Rosolsäurewasser gefüllten Büretten wurde nach 5—7 Minuten während dem Absitzenlassen auf 0,1 ccm abgelesen und auf 0,01 ccm geschätzt.

Zur Kontrolle der Absorptionspipetten wurde ab und zu eine Analyse der Aussenluft eingeschoben. Auf die Ausführungen der Thermo-Barometercorrectionen und die weitere Ausrechnung der in unseren Tabellen befindlichen Werte, welche mit



fünfstelligen Logarithmen nach dem üblichen Schema ausgeführt wurde, einzugehen, würde zu weit führen. Als O_2-Gehalt der Luft wurde 20,92 pCt. angenommen.

Die Anordnung der Tabellen wird, so weit sie sich nicht von selbst ergibt, bei der Besprechung der einzelnen Fälle erläutert. Ebenso finden dort Abweichungen von der hier geschilderten Versuchsanordnung Erwähnung.

Das Körpergewicht wurde immer zur gleichen Tageszeit (vormittags), meist ganz nüchtern, nur vereinzelte Male nach kleinem Frühstück, festgestellt.

Der Begriff „nüchtern" wird gebraucht für den Zustand mindestens 12 Stunden nach einer nicht übermässigen Mahlzeit.

1. Fall. (Or.)

(Vgl. Tab. I [S. 423], Tab. III [S. 428/429], Tab. IV [S. 433].)

Wir weichen in der Darstellung von der zeitlichen Reihenfolge der einzelnen Untersuchungen ab und beginnen mit dem zuletzt untersuchten Patienten Or. Dies hat seinen Grund darin, dass dieser Fall complicierte Verhältnisse bietet als die übrigen und daher im besonderen Masse Anlass gibt zur Besprechung allgemein wichtiger Punkte, Wiederholungen also bei jedem weiteren Falle so am besten vermieden werden.

A. Krankengeschichte. (12. 8. 1913.)

Patient: Or., früher Fleischermeister, jetzt ohne Beruf, 40 Jahre alt.

Diagnose: Kombination endogener Fettsucht mit Mastfettsucht, beiderseitige Parotisschwellung, Nephritis chronica, Herzschwäche, Hyperglobulie.

Anamnese: Vor etwa vier Jahren, also im Alter von ca. 36 Jahren, will Patient in ziemlich kurzer Zeit sehr stark geworden sein. Vorher betrug sein Gewicht angeblich ca. 93 kg. In seiner Jugend war Or. nie krank, hat beim Militär gedient (Oberjäger), hatte zu der Zeit angeblich Geschwür des Penis. Vor über vier Jahren hatte Patient einen Bandwurm. Mutter gesund, Vater an Leberkrebs gestorben. Fettsucht ist bisher in der Familie nicht vorgekommen. Patient ist verheiratet, Vater von zwei gesunden Kindern. Patient klagt seit längerer Zeit über Kurzatmigkeit, ist angeblich kein starker Esser (?), trinkt seit ca. 4 Jahren fast kein Bier. Er hat nach dem Essen oft starken Durst, nimmt dann bisweilen 3 l Wasser zu sich. Patient klagt über grosse Mattigkeit, besonders nach dem Essen. Die Urinmenge soll relativ klein sein, zeitweise besteht Obstipation; er hat das Gefühl, als ob Wasser im Leibe wäre. Die Potenz hat seit einem Jahre stark nachgelassen.

Status praesens: Körpergrösse 170 cm, Körpergewicht 149,2 kg (ohne Kleider); Halsumfang 53 cm, mittlerer Brustumfang 138 cm, Abdomen (in Nabelhöhe) 159 cm, Taille 132 cm; Schädel: Submento-occipital-Umfang 71 cm; Oberarm (Mitte) 46 cm, Unterarm (max.) 36 cm; Oberschenkel (Mitte) 64 cm, Unterschenkel (max.) 49 cm.

Kräftiger, muskulöser, ausserordentlich fetter Mann. Die Fettablagerungen betreffen hauptsächlich Oberarme, Oberschenkel, Hals, dessen Conturen z. T. ganz verwischt sind, Doppelkinn. Fettfalten in der Lendengegend, desgl. in der Glutäalgegend.

Das Fett in der Glutäalregion ist von fast myxödematöser Beschaffenheit; auch quer über die Regio pubica verläuft eine Fettfalte. Geringe Protrusio bulbi, kein Möbius, kein Stellwag, kein Gräfe, geringe Schwellung der Tränendrüsen, Cyanose an Gesicht und Lippen, Cyanose an Händen und Nates, bei geringfügiger körperlicher Anstrengung sich bedeutend verstärkend.

Fettablagerung nirgends empfindlich. Die Schilddrüse ist wegen des Fettansatzes nicht zu palpieren. Ganz geringe Oedeme an den Unterschenkeln. Am rechten Unterschenkel einige Varicen. Behaarung in der Linea alba fehlt. Geringe



Behaarung in den Achselgruben; ziemlich normaler Bartwuchs. Penis und Hoden von normaler Grösse. Stirn fliehend, seitlich etwas zusammengedrückt. Parotis ist klein-apfelgross beiderseits deutlich durchzupalpieren, Ohrläppchen typisch abgehoben, Sublingualis nicht vergrössert, Submaxillaris infolge des Fettreichtums nicht zu fühlen. Zunge rissig, Zungenfollikel prominent.

Lungen: keine Dämpfung, überall Vesiculäratmen.

Herz: perkussorisch nicht abgrenzbar, Töne rein, zweite Basaltöne etwas verstärkt. Action regelmässig, Blutdruck palpatorisch sicher erhöht (die Riva-Rocci-Manschette umspannt den Oberarm nicht, daher exakte Bestimmung unmöglich).

Puls: klein, etwas frequent.

Abdomen: Hängebauch. Striae. Palpation des Abdomens unmöglich. Die Leber scheint percussorisch handbreit über dem Nabel zu stehen. Ascites nicht nachweisbar. Milz palpatorisch und percussorisch nicht als vergrössert nachzuweisen.

Nervensystem: Patellarreflexe sind erhalten, Pupillen reagieren. Sonst keine Besonderheiten.

Urin: Zucker — Eiweiss +++; Esbach $1^1/_2$ pM.

Urin-Sediment: Hyaline Cylinder ziemlich reichlich vorhanden, einzelne granulierte Cylinder.

Blutbild: Hämoglobin 120 pCt. (Sahli), Erythrocyten 7 200 000, Leukocyten 9800.

Blutausstrich: Neutrophile Leukocyten 70 pCt., Lymphocyten 15 pCt., grosse Lymphocyten 3 pCt., Mononucleäre und Uebergangsformen 6 pCt., Eosinophile 5 pCt., Mastzellen 1 pCt. — Wassermann negativ.

Die Röntgendurchleuchtung des Brustkorbes lässt wegen des gewaltigen Fettpanzers keine Einzelheiten erkennen.

In horizontaler Rückenruhelage steigert sich die Kurzatmigkeit und Cyanose des Patienten auffallend. (Es muss daher davon Abstand genommen werden, diese Lage den Respirationsversuchen zu Grunde zu legen. Als bequemste Ruhelage — das sei hier vorweggenommen — erwies sich das Sitzen in einem Lehnsessel mit aufgelegten Unterarmen und mit Vornüberhängenlassen des Kopfes. Während einzelner, später noch zu kennzeichnender Versuche gelang es dem Patienten nicht, einzelne Bewegungen mit dem Kopfe und den Armen zu unterdrücken, eine ganze Reihe von Versuchen jedoch konnte mit ziemlich guter Muskelruhe beendigt werden.)

Das psychische Verhalten des Patienten zeigt einen auch für einen Fetten ungewöhnlichen Grad rein passiver Gleichgültigkeit mit gleichmütiger Stimmung gepaart. (Dies kommt den Versuchen insofern zustatten, als er jede Versuchsanordnung geduldig über sich ergehen lässt und bei ihrer Durchführung auch wenig Störung verursacht.) Sehr auffallend ist seine Schlafsucht. In der Wartezeit vor und zwischen den Versuchen schläft Patient, wenn er sich unbeobachtet glaubt. Auch während der Versuche nickt er öfters schnell ein und hat selbst im Stehen mit dem Schlaf zu kämpfen. Dieser Zustand wird wohl durch CO_2-Ueberladung der Hirngefässe erklärt; diese kommt, abgesehen von der allgemeinen Circulationsschwäche, im besonderen wahrscheinlich dadurch zustande, dass der Abfluss des Kopfvenenblutes durch intrathorakale Fettmassen gestaut wird.

Klinisch handelt es sich hier mit grosser Wahrscheinlichkeit um eine endogene Form der Fettsucht, die durch äussere Factoren noch begünstigt wurde. In ätiologischer Beziehung ergeben sich folgende Anhaltspunkte: die anamnestischen Angaben machen eine frühere luetische Infection in hohem Grade wahrscheinlich. Dass die Wassermannsche Reaction gegenwärtig negativ ausgefallen ist, nimmt dieser Tatsache nicht ihre Bedeutung.



Nun ist bekannt, dass nicht selten eine luetische Thyreoiditis zur Atrophie der Schilddrüse und hierdurch weiter zu thyreogener Fettsucht führt. In neuster Zeit hat Mohr (6, 7), welcher diesen Verhältnissen seine Aufmerksamkeit in besonderem Masse zuwandte, die relative Häufigkeit dieser Entstehungsursache der endogenen Fettsucht betont und seine Anschauung durch die Mitteilung einiger Krankengeschichten belegt. In unserm Falle lässt sich eine pathologische Veränderung der Schilddrüse nicht sicher beweisen. Doch spricht die hier unzweideutig vorhandene symmetrische Schwellung der Speicheldrüsen und die fraglich vorhandene doppelseitige Tränendrüsenschwellung in gewissem Grade dafür. Denn gerade die Combination dieser Veränderung mit thyreogener Fettsucht findet sich, wie Mohr in einem Teil der obenerwähnten Fälle als erster gezeigt hat — auch der weiter unten behandelte Fall Kl. (S. 460/461) gehört hierher — relativ häufig, wenn ihr die nötige Beachtung geschenkt wird; sei es, dass die Parotisveränderung als luetische Parotitis, sei es, dass sie als compensatorische oder Reizungshypertrophie infolge gleichzeitig bestehender Veränderung der Genitaldrüsen (in unserem Falle wohl möglich) zu erklären ist.

Auch der Ausfall der Abderhaldenschen Blutfermentreaction spricht für die endogene Natur der Fettsucht (siehe Mohr, Congress für innere Medicin, 1914). Im vorliegenden Falle wurde Schilddrüse und Hoden abgebaut. Die beweisende Diagnosis ex therapia (Thyreoidin) haben wir in späterer Zeit nach dem Abschluss dieser Untersuchungen zur weiteren Aufklärung der vorliegenden Verhältnisse herangezogen. Es wurden bei dem Kranken 4 Perioden mit Thyreoidindarreichung von je 14 Tagen in Abständen von 3 Wochen durchgeführt. Die tägliche Dosis betrug 3 bzw. 4mal 0,3 g Thyreoid. Merck. Einer jedesmaligen Thyreodinperiode ging eine achttägige Periode mit 2,0 g Digipurat-Tabletten voraus. Die Gewichtsabnahme während der Thyreodindarreichung betrug 4, 3, $3^1/_2$ und 2,8 kg. Wir dürfen wohl nach fremden und eigenen Erfahrungen diesen Erfolg als eine weitere Stütze für unsere Auffassung, dass ein endogener Factor in dem Gesamtbilde eine nicht geringe Rolle spielt, betrachten.

B. Versuchsanordnung.

Da in den drei anderen Fällen, in denen das von Kauffmann angegebene Palladiumhydroxydul ohne gleichzeitige Diätbeschränkung angewendet — dies sei hier vorweggenommen — einen Einfluss auf die Intensität des Gaswechsels bzw. Körpergewichts nicht nachweisbar ausgeübt hatte (zwei Fälle von exogener Fettsucht, ein Fall von dysgenitaler Fettsucht), so sollte nun möglichst einwandfrei in diesem weiteren Falle ein Urteil darüber gewonnen werden, wie weit die Gewichtsverluste, die Kauffmann bei streng durchgeführter „wesentlicher Einschränkung der Nahrungszufuhr", dosierter Muskelarbeit und gleichzeitiger Anwendung seines Mittels erzielt, direct auf das Conto des Leptynols zu setzen seien, und welcher Teil des Gewichtsverlustes durch Diätbeschränkung allein erklärt werden könnte. Patient Or. schien besonders geeignet; denn Kauffmann betont, bei hochgradiger Fettsucht die besten Erfolge gehabt zu haben. Auch sei erwähnt, dass Kauffmann hervor-



hebt, bei Patienten mit Störung der inneren Secretion Erfolge erzielt zu haben.

Folgende Versuchsanordnungen einer intermittierenden Entziehungskur — 1. Periode ohne, 2. mit Leptynol — wurde gewählt (vgl. Tabelle I). Patient wurde, nachdem zweimal sein normaler Grundumsatz bestimmt worden war, vier Tage lang auf reine Milchnahrung gesetzt. Die tägliche Milchmenge wurde in Anlehnung an die Moritzsche Specialvorschrift (8) der sogenannten Carrelschen Cur auf 2000 ccm = 1300 Calorien festgesetzt. Gleichzeitig hält Patient mit Ausschluss eines täglichen $^1/_2$stündigen Spazierganges Bettruhe. Nierenfunction und Herztätigkeit, auf die in diesem Falle besonders zu achten war, wurden durch das Verfahren sehr günstig beeinflusst. Es konnte von vornherein von der vorher geplanten medicamentösen Unterstützung der Herztätigkeit Abstand genommen werden — gleichzeitig ein Vorteil für die Reinheit des Versuches. Schon nach den ersten 24 Stunden gab Patient wesentliche subjective Erleichterung an, der objectiv gesteigerte Diurese, gute Herztätigkeit und erhöhte körperliche Leistungsfähigkeit entsprach. Während dieser Periode wurden der durch Kohle abgegrenzte Kot und der Urin gesammelt und ihre Stickstoffmenge nach Kjeldahl bestimmt (3). Nun folgte eine mehrtägige Zwischenpause, in welcher Patient unter Bettruhe und reichlicher Erhaltungskost annähernd sein früheres Gewicht wieder erreichen sollte; in Wirklichkeit wurde nur gewartet, bis etwa $^2/_3$ des Gewichtsverlustes wieder eingeholt waren.

Nun kam die Wiederholung der Entziehungskur, welche wiederum vier Tage dauerte, gleichzeitig mit alleiniger Nahrung von 2 l Milch, mit dem einzigen Unterschied, dass diesmal ausserdem 10,0 g Leptynol injiciert wurden. Während dieser Periode wurde nur die Urinstickstoffmenge nach Kjeldahl bestimmt; die Kotstickstoffmenge schätzungsweise dem während der ersten gefundenen Werte gleichgesetzt. Im Einklang mit der Kauffmannschen Angabe, welche die besten Resultate verspricht, wenn der Organismus in 2 bis 5 Tagen mit $Pd(OH)_2$ förmlich überschwemmt wird, wurde am ersten Tage die Menge von 6,0 g Leptynol = 150 mg Palladiumhydroxydul injiciert (24. 9.). (Es wurde nicht wie in den übrigen Fällen die Paraffinlösung, sondern die als Verbesserung bezeichnete Sesamöllösung benutzt. — Kauffmann selbst ist bis zu 140 mg in einmaliger Einspritzung ohne schädliche Nebenwirkung gegangen.) Gemäss unserer Erfahrung in den andern Fällen gingen wir, um die Resorptionsmöglichkeit recht günstig zu gestalten, so vor, dass in das Fettgewebe der Bauchdecken hinein im ganzen sechs Einzeldepots von je 1,0 g an verschiedenen Stellen, 3 mal rechts, 3 mal links in einer Tiefe von etwa 3,5 cm angelegt wurden. Im übrigen verfuhren wir genau nach der Kauffmannschen Vorschrift (1, 2).

Am Nachmittag wurden dann ausser dem üblichen $^1/_2$ stündigen Spaziergang (etwa 2500 kgm) noch weitere 5000 kgm durch Treppensteigen an Arbeit geleistet.

24. 9. abends keine Temperaturerhöhung, Mattigkeit und Schwere in den Beinen.



25. 9. Injection von 1,5 g Leptynol = 37 mg $Pd(OH_2)$; nachmittags wegen Mattigkeit die Muskelarbeit unterlassen. Patient ist auffallend schläfrig, Puls langsam, regelmässig, weniger gespannt.

Urin: Esbach $^1/_3$ pM. gegen $^3/_4$ pM. vorher.

26. 9. Allgemeinbefinden besser. Injektion von 2,5 g Leptynol. Mittag werden, aus dem Rahmen der Kur fallend, zu anderen Zwecken (siehe weiter unten) ausser den täglichen 2 l Milch eine Mittagsmahlzeit von 900 Kalorien verabreicht. Abends: gute Diurese. Nachmittags wie am 24. dosierte Muskelarbeit.

27. 9. Keine Störung im Allgemeinbefinden.

C. Leptynolwirkung.

Treten wir nun in die Betrachtung der in Tabelle I (S. 423) und Tabelle III (S. 428/429) zusammengestellten Versuchsresultate ein.

Um Wiederholungen zu vermeiden, sei hier den weiteren Erörterungen über die Fragen des medicamentös nicht beeinflussten Gaswechsels die Besprechung der Leptynolwirkung auf denselben vorangestellt.[1])

Anmerkung: Hier sei eine Bemerkung über die Schnelligkeit der Resorption des Leptynols eingeschaltet: Wenn die Injektion nicht allzu tief erfolgte, wies regelmässig auch monatelang nachher die Haut über der Injektionsstelle in ca. 2 Markstück-Ausdehnung eine bläulich-schwarze, aus den subcutanen Partien her durchschimmernde Verfärbung auf, die bei ihrer gleichmässig unveränderten Farbe nur von nicht resorbierten Leptynolresten — und zwar in ziemlich beträchtlicher Menge — herrühren konnte. Diese Verfärbung wurde auch bei einer von Kauffmann selbst mit Leptynol behandelten Patientin über 6 Monate nach der Injection beobachtet.

Am Kaninchen wurde von uns unter die Bauchhaut eine Menge von je 1,0 g Leptynol (Paraffinlösung) injiciert und nach 5 bzw. 7 Tagen die betreffende Hautstelle excidiert. Es fand sich — schätzungsweise, nicht quantitativ bestimmt — die injicierte Menge zum grossen Teil wieder. Es fiel allenfalls auf, dass die Lymphstränge etwa bis zu einer Entfernung von 6 cm von der Injectionsstelle mit der schwarzbraunen Paraffinlösung injiciert erschienen. Damit stimmen auch die von Pharmakologen gemachten Erfahrungen überein, dass Paraffinum liquidum subcutan nur in langen Zeiträumen, fast ausschliesslich auf leukocytärem Wege resorbiert wird (9). Kauffmann selbst suchte dadurch, dass er das Paraffin durch das etwas leichtflüssigere Sesamöl ersetzte, diesem Mangel abzuhelfen. Nach unserer Beobachtung bedeutet allerdings auch dies noch keinen wesentlichen Fortschritt. Die zweifellos schon aus theoretischen Gesichtspunkten hochinteressante Wirkung der colloidalen Lösung der Platinmetalle dürfte wohl doch erst praktisch klinisch verwendbar werden, wenn es gelungen ist, diese auch bei Menschen, wie bisher im Tierexperiment ohne Schädigung, sei es intravenös, sei es subcutan, in schneller und resorbierbarer Lösung einzuverleiben. Kauffmann selbst gibt dies teilweise zu. Er konnte beim Hunde 25 mg Palladiumhydroxydul, als Hydrosol injiciert, fast quantitativ im Harn wieder nachweisen; dagegen konnten von 91 mg als „Paraffinosol" injiciert nur 6 mg im Harn nachgewiesen werden. (Münchener med. Wochenschrift. 1913. S. 525.)

1) Dies geschieht nur aus besagtem Grunde und weil bei der Diskussion der Leptynolwirkung die kurz vorher behandelte äussere Versuchsanordnung besonders gegenwärtig sein muss. Nach dem Grade des ihnen gebührenden Interesses müsste durchaus die Besprechung der weiter unten behandelten pathologisch-physiologischen — nicht medicamentös beeinflussten — Verhältnisse dieses Falles an der Spitze stehen.



Auch in diesem Falle konnte schon die erste Forderung eines erhöhten Umsatzes, eine medicamentös bedingte Gewichtsabnahme, wie die Tabelle zeigt, nicht gefunden werden. Vergegenwärtigen wir uns die betreffenden Zahlen:

Gewichtsabnahme während 4tägiger Entziehungskur: 5,6 kg.

Gewichtsabnahme nach 4tägiger Entziehungskur + Leptynol: 3,7 kg (auf das Anfangsgewicht bezogen).

Das Anfangsgewicht wird im ersten Falle in 4 Tagen bis auf 1,9 kg wieder erlangt.

Im zweiten Falle ist das Anfangsgewicht bis auf 0,4 kg in 6 Tagen wieder erreicht. Hiermit ist auch eine verlangsamte bzw. Dauerwirkung des Leptynols in diesem Falle ausgeschlossen. Wird die während der zweiten Periode störende Mehrnahrung von 900 Kal. noch in Anschlag gebracht, so wäre hochgerechnet durch sie die Gewichtsabnahme um ein Kilogramm herabgedrückt worden. Es bliebe dann noch ein Mehrgewichtsverlust der ersten Periode von 900 g, welcher wahrscheinlich auf Kosten schlechterer Entwässerung im zweiten Falle, wie sie sich aus der Urintagesmenge ergibt, zu setzen wäre.

(Wahrscheinlich wirkt das Palladiummetall in dieser Richtung auf die geschädigten Nieren unseres Patienten.)

In beiden Perioden ist der grösste Teil des Gewichtsverlustes auf Entwässerung des Körpers zurückzuführen. Das geht schon aus der Wasserbilanz der Tabelle III hervor. Dass aber in der zweiten Periode eine stärkere Fett- und Eiweisseinschmelzung nur durch geringeren Wasserverlust verschleiert wurde, ist unmöglich, denn die Stickstoffbilanz ist im zweiten Falle günstiger für den Organismus als im ersten Falle, und alleinige Erhöhung der Fettverbrennung müsste sich in einer Verkleinerung des R.-Q. zeigen; dieser ist aber bei Periode I und III nicht verschieden. Ausserdem wäre auch mit dieser Möglichkeit die Wiedererlangung des alten Gewichtes binnen einer Woche nicht zu vereinigen. (Das Nähere ergibt sich aus der weiter unten zu besprechenden Tabelle über die Beteiligung der einzelnen Körper- und Nahrungsbestandteile an der Verbrennung.)

Wie zu erwarten, liefert die Vergleichung des Grundumsatzes das gleiche Resultat. Wir finden hier:

Periode I: Mittelwert (aus Versuch 3 u. 6): 514,9 ccm O_2-Zehrung pro Minute.

Periode II: Mittelwert (aus Versuch 11 u. 12): 518,1 ccm O_2-Zehrung pro Minute.

Es darf demnach ausgesprochen werden, dass in einem zur Prüfung besonders geeigneten Falle eine reine Entziehungskur eher ein besseres, sicher aber ein gleichwertiges Resultat erzielt hat im Vergleich mit einer hochdosierten Leptynolbehandlung, welche combiniert wurde mit der gleichen Entziehungskur + Muskelarbeit.

Wir werden in der weiteren Betrachtung der Tabellenwerte keinen Fehler begehen, wenn wir den Einfluss des Leptynols auf den Gas-



wechsel gleich Null setzen und den Umsatz und auch den Stoffwechsel der entsprechenden Versuche 11—17 als nicht medicamentös beeinflusst bewerten.

D. Der Grundumsatz.

Für die Bewertung der Form der Fettsucht hat die Feststellung der Höhe des Grundumsatzes nach den gegenwärtig herrschenden Anschauungen die grösste Bedeutung.

I. Welche Versuchswerte aus Tabelle I sind geeignet, uns ein einwandfreies Bild des Normalgrundumsatzes zu geben?

Versuch 1 und 2 der Tabelle scheiden aus, denn gerade dieser Versuchsperson machte wohl wegen ihrer Kurzatmigkeit die Gewöhnung an die Ventilatmung einige Schwierigkeit, so dass die beiden ersten Versuche noch falsche Werte ergaben. Es stehen uns noch die Werte von Versuch 3—6 und 11 und 12 zur Verfügung — Normalwerte, denn nach allen bisher gemachten Erfahrungen beeinflusst eine Entziehungskur ebenso wenig wie eine Hungerkur die Höhe des Grundumsatzes. (Wie weit das vielleicht zu modificieren ist, werden wir weiter unten sehen.)

In der Zusammenstellung eines Normaldurchschnittwertes sei es nun in diesem Falle erlaubt, einen etwas anderen Weg als sonst einzuschlagen, der den hier im speciellen vorhandenen subjectiven Versuchsschwierigkeiten Rechnung trägt: Gemäss der Versuchsanordnung der Zuntzschen Methode haben die kleinsten gefundenen Werte die grösste Wahrscheinlichkeit für sich, dem wahren Grundumsatz nahe zu kommen. Daher schalten wir hier (abweichend von der in der Tabelle selbst durchgeführten Berechnungsart) die wahrscheinlich zu hohen Werte 4 und 5 aus. Es bleiben dann in guter Uebereinstimmung miteinander für den Minutensauerstoffverbrauch die Zahlen:

	Gesamt	pro Kilogramm Körpergewicht
Gesamt:	525,7 ccm	3,56 ccm
	504,0 „	3,51 „
	512,0 „	3,51 „
	524,3 „	3,59 „
also Mittelwert:	516,5 ccm	3,54 ccm

II. Welche Stellung nimmt der gefundene Grundumsatz unter den bisher festgestellten Umsatzwerten von Fettsüchtigen ein?

Vergleichen wir die obigen Zahlen mit der von v. Noorden zusammengestellten Tabelle (8) aller bis jetzt auf ihren Grundumsatz untersuchten Fettsüchtigen (siehe Tabelle II Seite 424), so stehen sie denen von Fall E. H. (Jaquet) am nächsten, während ein in Gewicht und Alter auch analoger Fall (Fr. Schn.) (Magnus-Levy) bedeutend geringere Umsatzwerte zeigt; besonders tritt das bei den absoluten Umsatzzahlen hervor:

516,5 (Fall Or.)
zu 414,0 (Fall E. H.)
zu 282,0 (Fall Fr. Schn.).

Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass letztere Fälle, in der Tabelle die höchsten Gewichte darstellend, immer noch um 23 bzw.



Versuchsnummer	Datum 1913	Medication	Körpergewicht (ohne Kleider) in kg	Körperoberfläche (nach der Meeh schen Formel berechnet, mit der Constante 12,312) in qcm	Reduciertes Atemvolumen pro Min. in ccm	Dasselbe pro Min. u. Kilog. Körpergewicht in ccm	Sauerstoffverbrauch pro Min. in ccm	Dasselbe pro Min. u. Kilog. Körpergewicht in ccm	Dasselbe pro Min. und qcm Körperoberfläche	Kohlensäureausscheidung pro Min. in ccm	Dasselbe pro Min. u. Kilog. Körpergewicht in ccm	Respiratorischer Quotient (gleich R. Q.)	Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	15. 9.	Normale Kost	149,2	34 635	9 200	60,95	497,0	3,375	143,50	474,5	3,206	0,955	
2	16. 9.	do.	149,2	34 635	10 318	69,72	603,5	4,078	174,25	548,9	3,709	0,909	
	Mittelwert von 1 u. 2				*9 759*	*64,84*	*550,2*	*3,718*	*158,87*	*516,7*	*3,453*	*0,932*	
3	17. 9.	Vom 16.—19. incl.	147,5	34 371	7 953	53,92	525,7	3,564	152,95	402,4	2,728	0,766	
4	18. 9.	Carrel'sche Kur,	145,5	34 060	8 944	62,90	544,7	3,831	159,93	467,8	3,290	0,859	
5	19. 9.	2,0 l Milch pro die	144,9	33 965	10 000	68,97	564,0	3,890	166,05	471,0	3,256	0,835	
6	20. 9.	als einzige Nahrg.	143,6	33 762	9 599	66,84	504,0	3,510	149,28	421,4	2,935	0,836	
	Mittelwert von 3—6				*9 124*	*63,16*	*534,6*	*3,699*	*157,05*	*440,6*	*3,052*	*0,824*	
7	20. 9.	2 Std. n. Mahlzeit	(= 900 Kalorien,		11 613	79,03	670,7	4,671		530,0	3,691	0,790	
8	20. 9.	$3^1/_4$ „ „ „	vorwiegend aus		11 966	76,36	608,6	4,238		485,8	3,383	0,798	
9	20. 9.	5 „ „ „	Eiweiss.)		10 461	72,85	573,2	3,992		442,5	3,082	0,772	
10	20. 9.	$6^1/_2$ „ „ „			9 902	68,95	573,3	3,992		457,5	3,186	0,789	
	22. 9.	Vom 22.—23.	145,9										
	23. 9.	normale Kost.	146,6										
	24. 9.	Vom 24.—27. Carrel-Kur wie oben (mit Ausnahme einer Probemahlzeit am 26. 9.) Leptynol 6,0 g	147,3										
11	25. 9.	1,5 g	145,9	34 122	8 449	57,91	512,0	3,509	150,05	429,2	2,942	0,838	
12	26. 9.	2,5 g	145,9		8 710	59,70	524,3	3,593	153,65	435,5	2,985	0,830	
13	27. 9.		145,9		8 367	57,35	538,8	3,693	157,90	425,0	2,913	0,789	
	Mittelwert von 11—13				*8 509*	*58,32*	*525,0*	*3,598*	*153,87*	*429,9*	*2,947*	*0,819*	
14	26. 9.	2 Std. n. Mahlzeit	(= 900 Kalorien,		10 380	71,13	579,2	3,970		510,7	3,500	0,882	
15	26. 9.	$3^1/_2$ „ „ „	vorwiegend aus		9 385	64,32	575,3	3,943		502,1	3,441	0,873	
16	26. 9.	5 „ „ „	Kohlehydraten.)		9 868	67,63	556,6	3,815		479,6	3,287	0,862	
17	26. 9.	6 „ „ „			9 172	62,87	536,6	3,678		421,9	2,892	0,786	
	28. 9.	am Ende der Kur	145,5										
	1. 10.		147,5										
	4. 10.		148,8										
18	19. 9.	Muskelarbeit			15 623	107,74	1176,4	8,113		951,4	6,562	0,809	
19	27. 9.	do.			14 283	97,90	989,8	6,784		827,0	5,668	0,834	

Bemerkungen (14):

Ad 1: Bei diesem und allen folgenden Versuchen sitzt der Patient vollkommen ruhig in einem Lehnsessel mit auf die Lehne aufgelegten Armen. Dies hat sich für diesen Fall, namentlich im Hinblick auf freie Atmung, als die bequemste Ruhelage ergeben.

Wo nichts anderes bemerkt ist, handelt es sich immer um Ruhenüchternwerte, die Vormittags zwischen 9 und 10 Uhr aufgenommen sind.

Ad 2: Patient atmet etwas ungleichmässig, zum Teil sehr tief.

Ad 1 u. 2: Gewöhnung an Ventilatmung noch nicht vollkommen, daher zu hohe CO_2-Werte

Ad 3—6: Während Carrelkur hat Patient Bettruhe Ausserdem täglich $^1/_2$ Stunde Spaziergang mit geringer Steigung. Am 19. 9. kommt noch 2200 mkg Arbeit hinzu.

Ad 4 u. 5: Während dieser Versuche wurde Muskelruhe nicht vollkommen eingehalten, deshalb etwas zu grosse O_2-Werte.

Ad 7—10: Grundumsatzsteigerung nach Nahrungsaufnahme (keine Nüchternwerte).

Vom 24.—27. 9. incl. Bettruhe wie oben mit $^1/_2$-stündigem Spaziergang mit geringer Steigung, ausserdem noch Leptynolinjektion, Nachmittags dosierte Muskelarbeit von ca. 5000 mkg (am Ergostaten oder durch Treppensteigen).

Am 26. 9. Unterbrechung der Milchdiät durch Mahlzeit.

Ad 14—17: Grundumsatzsteigerung durch Nahrungsaufnahme (keine Nüchternwerte).

Ad 18: Grundumsatzsteigerung bei Arbeit, direkt im Anschluss an Ruhenüchternversuch Nr. 5.
Es wurden 2200 mkg Dreharbeit am Gärtner'schen Ergostaten in 13 Minuten geleistet

Ad 19: Grundumsatzsteigerung bei Arbeit, direct im Anschluss an Ruhenüchternversuch Nr. 17.
Leistung: 2000 mkg in 14 Minuten. Dreharbeit am Ergostaten.

16 kg an Gewicht hinter Fall Or. zurückstehen. Aber auch ein grob berechneter und sicher noch zu grosser Abzug von 23 × 3,54 ccm O_2 (= Sauerstoffverbrauch für Patient Or. pro Kilogramm) = 81,4 ccm O_2 für 23 kg Mehrgewicht unseres Falles ergab noch ein Mehr an Umsatz von Fall Or. gegen Fall E. H. von 435,1 — 414,0 = 21,1 ccm O_2 = rund 5 pCt.

Tabelle II.

v. Noorden's Tabelle aller bisher auf ihren Umsatz untersuchten Fettsüchtigen.

Name	Alter Jahre	Gewicht kg	Körperlänge cm	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	O_2-Verbrauch pro kg u. Min. ccm	Autor
Herr D. . . .	30	94,0	167	256,1	2,71	v. Noorden
Frl.	35	70,0	klein	233,1	3,33	
Frau E. . . .	—	124,5	—	287,2	2,31	Thiele-Nehring
Herr P. . . .	35	97,0	—	272,0	2,80	Stüve
Kind H. . . .	4	48,8	129	153,6	3,15	
Frl. Mal. . .	64	69,5	151	239.8	3,45	
Frl. Lt. . . .	56	76,0	144	188,6	2,48	
Frl. E. Kr. .	25	77,0	156	226,6	2,94	
Frau Kr. . .	57	88,0	?	330,2	3,74	
Frl. Bn. . . .	43	107,0	160	257,3	2,40	
Frl. Ha. . . .	32	111,4	160	320,2	2,88	Magnus-Levy
Frau Schn. .	41	133,3	152	282,0	2,12	
Herr A. S. . .	23	80,2	174	257,8	3,22	
Herr Mar. . .	43	80,1	169	278,6	3,48	
Herr Stab. . .	71	91,5	169	258,0	2,82	
Herr Dr. D. .	28	92,7	167	262,2	2,83	
Herr Ha. . .	46	96,0	167	231,2	2,41	
Herr D. O. .	48	109,0	167	307,2	2,82	
Herr E. H. .	28	126,0	163	414,0	3,29	
Herr L. K. .	53	112,0	173	357,0	3,17	Jaquet-Svenson
Herr K. Z. .	46	90,0	165	268,0	2,97	
Derselbe. . .	46	90,0	165	232,0	2,58	
Frl. J. L. . .	18	98,0	168	249,0	2,54	Salomon
Frl. R. J. . .	16	73,0	163	199,0	2,72	
Paul G. . . .	15	63,1	139	216,3	3,49	Reach
Mann.	30	91,0	169	254,9	2,82	Stähelin
Frau L. . . .	25	84,0	163	215,0	2,56	v. Bergmann

Wir stellen also fest, dass die bei Fall Or. gefundenen Umsatzwerte absolut und relativ grösser sind als die bisher gefundenen Werte. Diese hohen Werte würden uns bei Mastfettsucht nicht überraschen, stehen aber bei unserer klinischen Annahme einer endogenen Fettsucht unleugbar mit den bisherigen Anschauungen, welche für endogene Fettsucht einen herabgesetzten Stoffwechsel zwar nur selten nachgewiesen haben, aber für alle Fälle postulieren in einem gewissen Widerspruch, der uns noch weiterhin beschäftigen wird.

Bevor wir näher eingehen auf die Beurteilung der Umsatzhöhe unseres Falles, sei an dieser Stelle eine allgemeine Bemerkung eingeschaltet.

III. Warum ist mit der Zuntzschen Methode ein unternormaler Umsatz bei Fettsucht so selten nachgewiesen worden?

Diese Erklärung bezieht sich also nicht auf unseren Fall im speciellen, der auch trotz ihrer keinen unternormalen Umsatzwert ergeben würde.

Stähelin fand in einem Falle von Fettsucht nach 17stündigem Hungern einen niedrigeren Umsatz als nach den üblichen 12 Stunden Nüchternheit. Das gleiche fanden Jaquet und Svenson (10, 11). Nun wäre es denkbar — ohne Berücksichtigung der Frage, ob beim Fettsüchtigen der Gipfel der Steigerungskurve des Umsatzes nach Nahrungsaufnahme niedriger ausfällt als beim Normalen (Jaquets und Svensons Vermutung) —, dass beim Fetten vielleicht im Sinne einer wahren „Verlangsamung des Stoffwechsels“ [vgl. von Bergmanns und Bouchards ralentissement (12)] die Umsatzsteigerung nach Nahrungsaufnahme nach den für den Normalen üblichen 7—9 Stunden noch nicht zu ihrem Ende gekommen ist, sondern regelmässig 12 Stunden nach Nahrungsaufnahme in einer beträchtlichen Höhe noch vorhanden wäre. Mit anderen Worten würde das bedeuten: Beim Fettsüchtigen ist es die Regel, dass der in der üblichen Weise nach 12stündiger Nüchternheit in kurzem Respirationsversuch bestimmte „Grundumsatz“ höher ausfällt als der sog. „Erhaltungsumsatz“, d. h. der nach einer mindestens 24—48 Stunden langen Hungerperiode bestimmte Grundumsatz.

Beim normalen Menschen existiert zwischen Erhaltungs- und Grundumsatz keine Differenz. Diese Tatsache haben neben zahlreichen anderen Untersuchern vor allem Zuntz und Lehmann in kurz dauernden Respirationsversuchen selbst nach 10tägigem Hungern an 2 Versuchspersonen bestätigt gefunden (13, 10). Dass aber beim Endogen-Fettsüchtigen im Gegensatz zum Normalen hier eine Differenz besteht, legt neben den oben erwähnten Befunden von Stähelin usw. auch Nr. 13 unserer ersten Versuchstabelle nahe. Es handelt sich hier um den nach dem zweiten Nahrungsversuch — also nach Steigerung der an den Tagen vorher verabfolgten Nahrung — festgestellten „Nüchternumsatz“ am nächsten Morgen. Die Steigerung von 14,5 ccm $O_2 = 2{,}77$ pCt. gegen die entsprechenden Werte vom Tage vorher (Versuch Nr. 12) liegt allerdings innerhalb der normalen Schwankungsgrenzen dieser Versuchsperson. Andererseits aber gehört der in Betracht kommende Versuch 13 zu den einwandfreiesten, während Versuch 12 wahrscheinlich noch etwas zu hohe Werte ergibt. Die Differenz würde sich unter Zugrundelegung des einen Tag vorher bestimmten Grundumsatzes (Nr. 11) fast verdoppeln. (Wert Nr. 11 deckt sich im übrigen fast mit dem Durchschnittswert.) Leider war es aus äusseren Gründen nicht möglich, an Patient Or. durch reine Hungerversuche diese Vermutung weiter zu erhärten. Auch habe ich Angaben über derartige Versuche in der Literatur nicht finden können.

Zögen wir an unserem Falle die Consequenzen unserer Vermutung, so ergäbe sich für uns gewissermassen ein dreifaches Niveau der Einstellung des Grundumsatzes:

1. Das wahre Niveau während Hungerversuchen — in unserem Falle nicht festgestellt.



2. Gegen voriges erhöht das Niveau bei beschränkter Nahrungszufuhr — hierher wären sämtliche von uns für den Durchschnittswert verwendete Versuche zu rechnen.
3. Das gegen 2. wiederum erhöhte Niveau des — sogenannten, nicht des wahren — Grundumsatzes bei Erhaltungskost. Für diese Stufe könnte Versuch 13 einen Anhaltswert geben. Sichere Werte haben wir wiederum nicht (Versuch 1 und 2 sind als solche nicht zu rechnen).

Für eine nochmalige Erhöhung des Niveaus, wie wir sie zwischen 2. und 3. angenommen haben, spräche der Satz, dass die Umsatzsteigerung nach Nahrungsaufnahme innerhalb gewisser Grenzen proportional ist der Menge der zugeführten Nahrung (13).

Für die Möglichkeit einer derartigen Verschleierung des wahren Grundumsatzes des Endogenfettsüchtigen bei den üblichen kurzen Respirationsversuchen, wie wir sie eben behauptet haben, liesse sich vielleicht noch ein Punkt ins Feld führen:

Für die Methode der 24stündigen Umsatzbestimmung ist es gleichgiltig, ob die Kurve der Umsatzsteigerung nach Nahrungszufuhr steiler oder flacher verläuft, wenn nur, geometrisch gesprochen, die Summen ihrer Projectionen den gleichen Flächeninhalt ausmachen, mit anderen Worten, wenn nur die Gesamtarbeitsleistung, welche durch die Nahrung gebunden wird, die gleiche bleibt. (Und daran muss vorläufig festgehalten werden, so lange sich eine Ersparnis bei der Reaction auf Nahrung beim Fettsüchtigen, wie sie Jaquet und Svenson vermutet haben, nicht bestätigt hat.) Nach dieser Methode müssten also vergleichende Umsatzbestimmungen (natürlich ist hier von Grundumsatz die Rede) zwischen Normalen und Endogenfettsüchtigen viel eher eine Differenz zugunsten eines herabgesetzten Stoffwechsels gefunden werden können, als nach der Zuntzschen Methode, wenn das negative Ergebnis, welches letztere Methode an den bisher ca. 30 untersuchten Fällen in bezug auf diese Frage gezeitigt hat, teilweise in der eben ausgesprochenen Vermutung ihre Ursache haben sollte. Und in der Tat hat von Bergmann nach der Pettenkoferschen Methode schon bei Untersuchung nur dreier, allerdings mit besonderer Sorgfalt ausgewählter Fälle in meinem Falle zum mindesten eine tatsächliche, auch scharfer Kritik standhaltende Umsatzminderung nachweisen können (12, 8).

Es sei hier kurz berechnet, wie gross die maximale Abweichung ist, welche der Grundumsatz durch die eben erwähnte „Verschleierung" erleiden könnte. Nach der Angabe von Magnus-Levy (11) ergibt sich, dass die Steigerung des Umsatzes bei Zufuhr von Fett etwa $2^1/_2$ pCt. der totalen Verbrennungswärme desselben beträgt; bei der Zufuhr von Stärke etwa 9 pCt., bei der Zufuhr von Eiweisskörpern etwa 17 pCt. Hiernach berechnet würde bei einer Nahrung von 2 l Milch die Steigerung im ganzen einer Verbrennung von 20 166 ccm O_2 entsprechen. Nehmen wir nun den extremen Fall an, der ja in Wirklichkeit nicht zutrifft, dass die Steigerungskurve während 24 Stunden immer auf der gleichen Höhe bliebe, so würde das über den wahren Grundumsatz (pro Kilogramm und Minute) ein Mehr von 14,0 ccm O_2 (= für unseren Fall



eine Abweichung von 2,7 pCt.) bedeuten. Für Erhaltungskost würde die maximale Abweichung vom wahren Grundumsatz in unserem Falle ca. 7,5 pCt., in Fällen geringerer O_2-Zehrung noch grössere Maximalabweichungen ergeben. (Nach Magnus-Levy ist die Erhöhung des Tagesumsatzes bei zureichender Nahrungsaufnahme auf ungefähr 10 bis 15 pCt. des Grundumsatzes zu schätzen.)

Fahren wir nunmehr in der Betrachtung des Grundumsatzes von Patient Or. fort! Fragen wir uns:

IV. Wie lässt sich der Umsatzwert unseres Falles mit Normalumsatzwert vergleichen und mit welchem Ergebnis?

Auch unter Berücksichtigung eines Fehlers von 2,7 pCt. (siehe oben!) würde der Sauerstoffverbrauch pro Kilogramm und Minute, der sich dann auf 3,44 ccm O_2 reducieren würde, mit der Normaltabelle von Magnus-Levy (von Noordens Handbuch, Band I, S. 279) verglichen in die Reihe der Normalwerte für Männer fallen. Der Mittelwert ist hier 3,64 ccm O_2.

Nun gibt aber bekanntlich die Beziehung auf Kilogramm Körpergewicht gerade im Vergleich von Normalen und Fettsüchtigen sicher schiefe Vergleichswerte, denn wie von Noorden (8) betont, ist „die Summe des atmenden Protoplasmas im Körper des Fettleibigen bedeutend geringer . . . . als im Kilogramm Normalmensch". Mehr Berechtigung hat die freilich gleichfalls mit Fehlern behaftete Vergleichung der O_2-Zehrung gleicher Einheiten der Körperoberfläche miteinander. Wenden wir dies in unserem Falle an, und zwar gleich mit Umrechnung auf 24stündigen Grundumsatz und Kalorienzahl, so finden wir laut Tabelle für Patient Or. einen Mittelwert von 1077 Kalorien pro Quadratmeter Körperoberfläche oder mit Abrechnung von 2,7 pCt. 1048 Kalorien pro Quadratmeter gegenüber dem höchsten Normalwert in der Tabelle von Magnus-Levy von 893 Kalorien pro Quadratmeter.

So verglichen wäre also der Umsatz bei Patient Or. um ein Beträchtliches über den Normalumsatz gesteigert.

Die dritte Möglichkeit der Vergleichung stützt sich auf die absolute verbrauchte Kalorienzahl und Körpergrösse.

Hierbei ist nach dem Vorschlag von Noordens (8) folgendermassen vorzugehen:

Körpergrösse Patient Or. = 170 ccm.

Hierfür berechnetes Normalgewicht (obere Grenze) = 170 $\times$ 0,48 = 81,6 kg. Diesem entspricht ein Grundumsatz von 2066 Kalorien, mit Erhöhung um 20 pCt. — ein Zuschlag, den von Noorden beim Vergleich zwischen Fettsüchtigen und Normalen als praktisch gefunden hat, = 2480 Kalorien.

Dagegen der kleinste Wert des für unseren Fall berechneten absoluten Grundumsatzes (vgl. Tabelle II) = 3560 Kalorien.

Diese ausserordentlich grosse Differenz würde durch eine in unserem Falle wohl berechtigte Vergrösserung des Zuschlags für Circulations- und Atemmehrarbeit etwa auf 40 pCt. etwas richtiger gestellt, bleibt aber bestehen.



Tabelle III.

Entsprechende Versuchsnummer in Tabelle I	Datum	Nahrung und Arzneiverordnung	Tägliche Urinmenge in ccm	Specifisches Gewicht des Urins	Gehalt des Urins (Essbach)		Täglicher Gewichtsverlust in kg (Anfangsgewicht = 149,2 kg)	5 ccm Urin nach Kjeldahl gegen 25 ccm $^5/_n H_2SO_4$ überdestilliert ergaben noch einen Säureüberschuss, der durch folgende Mengen $^5/_n NaOH$ neutralisiert wurde:		
					Eiweiss	Zucker		Analyse I ccm	Analyse II ccm	Mittelwert ccm
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
3	16. 9.	I. Periode:	2100	1017	$^3/_4$ pM.	—	1,700	12,60	12,40	12.50
3	17. 9.	16.—19. 9.	2600	1018	$^3/_4$ pM.	—	2,000	12,40	12,70	12,55
4	18. 9.	tägl. Nahrungs-	1800	1015			0,600	13,20	13,40	13,30
5	19. 9.	zufuhr 2 l Milch	1300	1016			1,300	11,10	10,80	10,95
	Durchschnittswert:		*1950*	*1016*			*1,400*			*12,325*
			+148 (tägl. Wasserverl. im Kot)				Gesamtgewichtsverlust 5,600 kg			
			2098 ccm tägl. Wasserausscheidung d. Kot u. Urin							
	24. 9.	II. Periode:	—	—	—		Anfangsgewicht 147,3 kg	—	—	—
		Milch 2 l / Leptynol 6,0 g					1,400			
11	25. 9.	„ / 1,5 g	900(?)	1018	$^1/_4$ pM.	—	kein Gewichtsverlust	11,70	11,90	11,80
12	26. 9.	„ + Mahlz. (900 Kal.) / 2,5 g	2500	1015			kein Gewichtsverlust	10,30	10,60	10,45
13	27. 9.	2 l Milch / —	1250	—			0,400	12,40	12,20	12,30
	Durchschnittswert:		*1550*							*11,52*

1) Schätzungsweise angenommen auf Grund der Kotanalyse der I. Periode. — 2) Der des nicht ausgenutzten Teiles der Nahrung nach Rubners Tabelle berechnet.)

Jede der drei angewandten Vergleichungsarten hat ihren Fehler, und das Fehlen einer absoluten Vergleichseinheit wird gerade in diesem excessiven Falle als Mangel ganz besonders empfunden.

Doch, bevor wir eine bessere Vergleichsmöglichkeit besitzen, sind wir gezwungen, auch so irgendwie Stellung zu nehmen.

Die Beziehung des Umsatzes auf die Einheit der Körperoberfläche kommt einer wahren Vergleichseinheit bis jetzt am nächsten. Sie gibt bei unserer Entscheidung den Ausschlag, dass in diesem Falle ein über den Durchschnittswert des Normalen beträchtlich gesteigerter Grundumsatz vorhanden ist. (Mindestens 17 pCt. grösser als der höchste Normalwert bei Magnus-Levy. Dieser Procentsatz ist noch zu niedrig, denn die Meehsche Formel (14), die wir benutzt haben, gibt bei ihrer Durchschnittsconstante 12,3 für Fette zu grosse Ober-

Fall Or.

Durch NH_3 gebunden wurden dann nach $^5/_n H_2SO_4$ in ccm	Dies entspricht einer Stickstoffmenge in mg (1 ccm = 2,8 mg N)	Stickstofftagesmenge im Urin in g	Stickstofftagesmenge im Kot (Analyse siehe im Text) Mittelwert in g	Gesamtstickstoffausscheidung pro Tag in g	Stickstoffeinnahme pro Tag (aus der Nahrung berechnet mit Abzug des nicht ausgenutzten Procentteils — nach Rubner)	Täglicher Stickstoffverlust in g	Kalorienzahl des Grundumsatzes nach Zuntz berechnet: Für 24 Stunden	Für 24 Stunden und kg Körpergewicht	Für 24 Stunden und qm Körperoberfläche (nach Meeh)
12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
12,50	35,00	14,700	0,85	15,550	9,290	6,260	3581,3	24,00	1034,0
12,45	34,86	18,130	0,85	18,980	9,290	9,690	3577,8	24,26	1041,0
11,70	32,76	11,790	0,85	12,640	9,290	3,350	[3806,4]	26,16	1117,6
13,05	36,54	9,500	0,85	10,340	9,290	1,060	[3920,3]	27,12	1154,2
12,675	*34,79*	*13,53*	*0,85*	*14,38*	*9,29*	*5,09* Gesamt-N-Verlust in 4 Tagen: 20,36 g = 127,25 g Körpereiweiss			
—	—	—	—	—	9,29	—			
13,20	36,96	6,56	0,85 [1]	7,41	9,29	— 1,88 (?)	3564,5	24,43	1044,6
14,55	40,74	20,37	1,20 [1]	21,57	17,34 [2]	+ 4,23	3665,9	25,13	1074,4
12,70	35,56	8,89	0,85 [1]	9,74	9,29	+ 0,45	3703,3	25,38	1085,3
13,48	*37,75*	*11,94*	*0,97*	*12,91*	*11,97*	*0,93* Gesamt-N-Verlust in 3 Tagen: 2,80 g = 17,5 g Körpereiweiss	*3644,6*	*24,96*	*1068,1*

Stickstoffgehalt der Probemahlzeit wurde nach Rubner zu 8,05 g berechnet. (Unter Abzug

flächenwerte. — Die Bouchardschen Tabellen standen mir leider nicht zur Verfügung.)

Namentlich im Hinblick auf unseren klinischen Befund ist dies Ergebnis überraschend. Nach der bisherigen Umgrenzung der endogenen Fettsucht ist diese, wie wir schon oben erwähnten, mit der Forderung eines verringerten Umsatzes eng verknüpft. von Noorden (8) geht sogar soweit, dass er den Begriff „endogene oder konstitutionelle Fettsucht“ und „Verminderung der Zersetzungsenergie“ direct identificiert. Alle Fälle mit normaler und gesteigerter Zersetzungsenergie will er allein durch Mast oder Faulheit erklärt wissen.

Sollen wir in unserem Falle die Beteiligung endogener Factoren, die doch die Fettsucht erst zur Stoffwechselkrankheit machen, fallen lassen? Nach unserem klinischen Befund wäre ein solcher Schritt nicht angängig.



So bleibt uns denn nur übrig, den Versuch, unseren Fall in das bisherige Einteilungsschema einzugliedern, aufzugeben und der Frage näher zu treten:

Unter welchen Umständen ist es denkbar, dass eine durch constitutionelle Faktoren bedingte (= endogene Fettsucht) von einem gesteigerten Umsatz begleitet wird?

Vorweg sei aber noch kurz erörtert:

V. Welche Beziehung kann die Polycythämie unseres Falles zur Umsatzerhöhung haben?

1. Es ist bekannt, dass Polycythämie im Sinne einer einfachen Hypertrophie des Blutes, bei der sogenannten „plethorischen Form“ der Fettsucht, gepaart mit „Luxusconsumption“, d. h. erhöhtem Umsatz, vorkommt (8). Umsatzsteigerung und Polycythämie sind hier immer eine gemeinsame Folge einer Uebermästung kräftiger, völlig gesunder Individuen. Dieser plethorische Habitus mag früher bei Patient Or. in reiner Form bestanden haben (vgl. Vorgeschichte: Früheres Gewicht bei voller Gesundheit und Arbeitskraft 93 kg. Fleischerberuf). Gegenwärtig hat sich ihm sicher eine endogene Componente superponiert, welche die Verhältnisse gänzlich verschieben musste. Der endogen bedingte Gewichtszuwachs musste den vorhandenen Luxusenergieverbrauch — anders ist es nicht denkbar — absorbiert haben. Ist also die Polycythämie ein Residuum der früher vorhandenen wahren Plethora, was zwar unwahrscheinlich ist, aber was wir nicht wissen, so kann sie wohl neben einem gesteigerten Umsatz bestehen; es ist aber nicht ersichtlich, wie sie mit einem solchen noch in irgend einem ursächlichen Zusammenhang stehen sollte.

2. Viel wahrscheinlicher erscheint es, dass es sich bei Or. um eine pathologische, sogenannte „Polycythämie mit gesteigertem Blutdruck“ [Geisböck, Münzer (15)] handelt, wie sie als Compensationserscheinung einer central gestörten Circulation oder allgemein jeder Stauung im Kreislauf (etwa durch Compression der grossen Körpervenen durch intrathorakale Fettmassen) oder durch Atherosklerose der kleinsten Gefässe bedingte Störung der Sauerstoffzufuhr zu den Geweben namentlich von Münzer in einer Reihe von Fällen nachgewiesen und eingehend beschrieben worden ist. Bemerkenswert ist, dass der erste von Münzer beschriebene Fall (Herr F. J.) gleichzeitig fettsüchtig ist und mit unserem Patienten Or. weitgehende Uebereinstimmung aufweist: (bei kleiner Figur das beträchtliche Gewicht von 103 kg. Wahrscheinlich endogene Form. — Lymphocytose, starke Thyreoidinreaction. — Auffallende Schlafsucht. — Cyanose vorwiegend des Gesichtes und vorwiegend im Liegen).

Eine Insufficienz der Herztätigkeit (dauernde Cyanose; leicht auslösbare Dyspnoe) ist auch in unserem Falle sicher vorhanden, ebenso lässt sich der erhöhte Blutdruck durch Atherosklerose der Gefässe deuten.

Es ist nun sehr interessant, dass bei derartigen Fällen von compensatorischer Polycythämie ein erhöhter O_2-Verbrauch gefunden wurde



[Senator, Mohr (16)]. Münzer hat seine Fälle nach dieser Richtung nicht untersucht, nimmt bei seinen Fällen einen normalen, nicht gesteigerten Umsatz an und hält die Polycythämie für eine Compensation des durch Stauung geschädigten und in bezug auf seine O_2-Bindungsfähigkeit verschlechterten Hämoglobins.

In einem Falle von Mohr betrug die O_2-Zehrung, nach Zuntz bestimmt, 379,5 ccm O_2 pro Minute und Kilogramm Körpergewicht (16).

Wie diese Umsatzerhöhung bei der Polycythämie zustande kommt, ist schwierig zu beweisen; denn die compensierende Wirkung der Polycythämie wird ja durch sie zum Teil wieder aufgehoben. Abzulehnen ist vorläufig, so lange das Pflügersche Gesetz noch allgemein anerkannt wird, dass die einfache Mehranbietung von O_2 einen Mehrverbrauch der Gewebe von O_2 verursacht (Senator). Zu denken wäre an eine allgemeine Reizwirkung auf die Verbrennung der Gewebe durch den vermehrten CO_2-Gehalt des Blutes; die Beweise hierfür sind noch nicht erbracht. Die Wolpertschen Versuche (10) allerdings, welche den Einfluss des Kohlensäuregehaltes der Atemluft auf die Intensität des Umsatzes bestimmen, sprechen eher dagegen als dafür.

Eine weitere Möglichkeit wäre, dass die zwecklose Mehrarbeit des insufficienten Herzens allein genügte, um den gesteigerten Umsatz zu erklären. Namentlich bei Fettleibigen, bei denen eventuell die Circulationsarbeit vergrössert ist — also speciell in unserem Falle —, muss dieser Möglichkeit eine gewisse Bedeutung zuerkannt werden.

Allerdings konnten die Respirationsversuche an Herzkranken [Kraus (10)] eine Umsatzverminderung zwar ausschliessen, eine der vergrösserten Herzarbeit entsprechende Vergrösserung des Umsatzes aber nicht in dem Masse, als es für unseren Fall nötig wäre, erweisen.

So kann zwar die Möglichkeit nicht ganz ausgeschlossen werden, dass in unserem Fall eine gleichzeitig mit der Fettsucht vorhandene, aber mit dieser mehr symptomatisch, nicht direct ätiologisch zusammenhängende krankhafte Veränderung neben oder trotz der Fettsucht einen erhöhten Stoffwechsel verursacht. Aber von der Möglichkeit eines Beweises derartiger Verhältnisse sind wir sehr weit entfernt. Und wir sind nach diesem Resultat sehr wohl berechtigt, uns nach einer anderen Deutung der complicierten Verhältnisse unseres Falles umzusehen und weiter zu fragen, ob nicht ein erhöhter Umsatz unter Umständen aus dem Wesen einer auf innerer Ursache beruhenden Fettsucht selbst hergeleitet werden kann. Diese Fragestellung wird uns, wie wir bei der Betrachtung des R.-Q. noch sehen werden, durch die vorurteilsfreie Betrachtung unseres Falles direct aufgenötigt. Es handelt sich nicht um die Erörterung einer blossen Denkmöglichkeit, die mit wirklich Beobachtetem noch keine Fühlung hat.

VI. Wie kann Fettsucht als Stoffwechselstörung eine erhöhte Verbrennung im Körper bewirken?

1. Fettsucht als Stoffwechselstörung. Bis jetzt haben wir das Problem der Fettsucht immer von seiner energetischen Seite aus zu lösen gesucht, wir haben immer den Kraftwechsel der Fettsucht als ihr



primäres Charakteristicum gesetzt und hofften von da aus ihr stoffliches Kennzeichen, das Mehr an Körpergewicht — ganz allgemein ausgedrückt — einfach causal entwickeln zu können. Wir sind zu dem Urteil gekommen, dass wir vorläufig auf diesem Wege nicht zu einer einfachen Lösung kommen.

Nur das Postulat der Einfachheit veranlasst uns daher, den alten Weg, der bei allen naturwissenschaftlichen Problemen zuerst eingeschlagen wurde und uns daher vertrauter ist, einzuschlagen und unser Problem von der stofflichen Seite anzugreifen. Theoretisch müssten beide Wege zum Ziele führen, sind beide Wege gleich richtig (in diesem Sinne bilden die Begriffe Stoff und Kraft eine Antinomie).

Zum Ausgangspunkt einer Betrachtung der Fettsucht als Stoffwechselstörung können wir folgenden Satz von Bergmanns nehmen (17): „Bei der constitutionellen Fettsucht sehen wir . . . . . . heute als das Herrschende an: eine in ihrer Ursache ungeklärte Tendenz zur Fettgewebewucherung (sogenannte lipomatöse Tendenz von Bergmanns). Wie dabei die Ersparungen zum Zwecke der Fettgewebevermehrungen erübrigt werden, ist etwas Secundäres. Individuen mit niedrigem Grundumsatz haben es darin leichter, insofern sind sie „disponiert"; diese Individuen sind aber übrigens ebenso geeignet zur Mastfettsucht."

Diese Definition kommt zwar nicht über die anatomisch-stoffliche Fassung des Fettsuchtproblems heraus, zeigt aber gerade so am besten, wie wenig wir noch wissen. Gibt es doch bisher nur eine tatsächliche Beobachtung, welche geeignet schiene, von der anatomisch-stofflichen, um mich so auszudrücken, zu einer chemisch-stofflichen Definition den Weg zu weisen. Es ist das die von Waldvogel (12, 18) an Fettsüchtigen beobachtete Verlangsamung der Acetonausscheidung nach Infusion von 5 g β-oxy-Buttersäure. Um jedoch diese Beobachtung ihrer Bedeutung nach auszuwerten, fehlt uns bisher die genaue Kenntnis der physiologischen Auf- und Abbaustoffe des Fettstoffwechsels.

Um so mannigfacher sind die meist nach Analogie der anderen, besser bekannten Stoffwechselkrankheiten gebildeten Hypothesen, welche die Bergmannsche „Tendenz" durch einen chemischen Prozess erklären wollen. [von Mering, von Noorden, von Bergmann — vgl. v. Bergmann im Handbuch der Biochemie (18]).

Ich will auf diese im einzelnen nicht eingehen. Ihrem Kern nach werden sie durch folgendes Citat aus von Bergmanns erster Arbeit über Fettsucht (12) treffend charakterisiert und in ihrer Bedeutung für den Kraftwechsel abgegrenzt. (von Bergmann selbst lehnt sie allerdings — damals noch — „strictissime" ab. Hierin hat er seine Stellung in seinen späteren Arbeiten geändert.)

„Im Hinblick auf die gichtische und diabetische Stoffwechselstörung ist es ja ein sehr naheliegender Analogieschluss, etwa für die Fettsucht sich vorzustellen, Fett werde ungenügend verbrannt und gelange deshalb zum Ansatz, oder auch die Umwandlung der Kohlehydrate zu Fett vollziehe sich leichter wie ihre Verbrennung, und das sei der Grund zur Fettaufspeicherung. Für diejenige physiologische Betrachtungsweise, die in den Fetten und Kohlehydraten isodynam



sich vertretende Energiequellen sieht, die nach Massgabe des Bedürfnisses des Organismus herangezogen werden, haben diese Speculationen von Intermediärstörungen, obwohl sie auf dem Gebiete intermediärer Stoffwechselvorgänge zunächst reine Speculationen bleiben, trotzdem die Bedeutung einer bei allen Bilanzaufstellungen beachtenswerten Möglichkeit. Der Organismus müsste an Stelle des für ihn nicht ausnutzbaren Fettes mehr Kohlehydrate und Eiweiss für seinen Energiebedarf heranziehen; dann würde er aber scheinbar einen grösseren Kalorienbedarf haben als der normale Organismus. Er würde z. B. bei einer fettreichen Kost trotz genügender Kalorienzufuhr Körpereiweiss einschmelzen müssen."

Also eine erschwerte Verbrennung oder erleichterte Bildung aus Kohlehydraten zu Fett sind die beiden Hauptmöglichkeiten einer zur Fettsucht führenden Stoffwechselstörung.

Tabelle IV.

Beteiligung der einzelnen Nahrungs- bzw. Körperbestandteile an der Verbrennung (nach Zuntz berechnet).

Datum	Verbranntes Eiweiss in g	Hiervon wurde aus Nahrung gedeckt in g	Verbranntes Körpereiweiss in g	Verbranntes Fett in g	Hiervon wurde aus Nahrung gedeckt in g	Verbranntes Körperfett in g	Verbrannte Kohlehydrate in g	Hiervon wurde aus Nahrung gedeckt in g	Verbranntes Körperglykogen in g
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
16. 9.	97,19	58,06	39,13	269,50	67,24	202,26	143,48	81,20	62,28
17. 9.	118,63	58,06	60,57	263,0	67,24	195,76	134,80	81,20	53,60
18. 9.	79,0	58,06	20,94	161,73	67,24	94,49	460,70	81,20	379,50
19. 9.	64,69	58,06	6,63	206,1	67,24	138,86	402,30	81,20	321,10
	Körperverlust an Eiweiss: = 598,0 g Körperfleisch (nach Lüthje)		127,27	Körperverlust an Fett:		631,37	Körperverlust an Glykogen:		816,48

Urin + Kot-Gesamtwasserausscheidung (cf. Tab. III) . 8392 g

Durch Haut u. Atmung werden 42,35 pCt. der Urin-Kotwasserauscheidung ausgeschieden.

Gesamtgewichtsverlust	5600,00 g
Davon bedingt durch Verlust an Körperstoffen	2045,85 g
Der Rest-Gesamtwasserverlust . .	3554,15 g
Davon gedeckt durch Wasserverlust aus Urin und Kot (cf. Tab. III, Wasserbilanz)	392,00 g
Wasserausscheidung bzw. Verlust durch Haut und Atmung . .	3162,15 g [1])

Datum	2	3	4	5	6	7	8	9	10
25. 9.	46,31(?)	58,06	−11,75(?	187,01	67,24	119,77	379,95	81,20	298,75
26. 9.	134,81	108,38	26,43	187,18	77,04	110,14	292,43	219,0	73,43
27. 9.	60,88	58,06	2,82	257,90	67,24	190,66	236,84	81,20	155,64
			17,50			520,57			

Die einzelnen Gewichtsteile der Nahrung wurden unter Berücksichtigung der Rubnerschen Nahrungsausnutzungstabelle berechnet. Den entsprechenden Werten vom 26. 9. wurden die Ausnutzungszahlen für gemischte Kost von Atwater zu Grunde gelegt.

1) Diese Wassermenge wird, sofern sie nur die Wasserausscheidung, nicht den Verlust angeben soll, noch durch das „Oxydationswasser" [ca. 1—$1^1/_2$ l (hier nicht berücksichtigt)] vergrössert.



Wir glauben in unserem Falle (siehe weiter unten) für erstere Möglichkeit sichere Anhaltspunkte gefunden zu haben, und lassen es hierbei offen, ob es sich um eine erschwerte Mobilisation der Fettlager handelt — das wahrscheinlichste — oder um eine allgemeine Unfähigkeit aller Körperzellen, das mobilisierte Fett zu verbrennen.

Wir präcisieren danach unsere Frage: Wie kann Fettsucht als Stoffwechselstörung eine erhöhte Verbrennung im Körper bewirken? folgendermassen:

2. Wie kann eine erschwerte Fettverbrennung im Körper, die Fettsucht verursacht, eine erhöhte Verbrennung bewirken? Zunächst sei hier auf die Analogie mit dem Diabetes mellitus hingewiesen. Es ist jetzt sichergestellt, dass es Fälle von menschlichem schweren Diabetes gibt, in denen ebenso wie im experimentellen Pankreasdiabetes der Gesamtumsatz erhöht ist (Mohr u. a.) Die Gründe dafür sind nicht aufgedeckt. Es ist möglich, dass Störungen im Gleichgewicht der inneren Drüsentätigkeit mit Ueberwiegen einer umsatzfördernden Componente (z. B. Schilddrüse) dafür die Ursache sind. Man kann aber auch daran denken, dass die Steigerung des Gesamtumsatzes secundär bedingt ist durch einen infolge des völligen oder teilweisen Ausfalls der Kohlehydrate aus der Zersetzung bedingten vermehrten Umsatz von Eiweiss und Fett. Gerade für unseren Fall von Fettsucht müssen wir an eine solche secundäre Umsatzsteigerung denken, da, wie bereits erwähnt und weiter unten gezeigt werden wird, eine Einschränkung der Fettzersetzung mit Sicherheit erweislich ist. Es würde so der auffallend hohe Gesamtumsatz unseres Falles verständlich und die paradoxe Tatsache erklärlich, dass entgegen der herrschenden Meinung auch endogene Formen der Fettsucht mit einem erhöhten Stoffumsatz einhergehen können. Uebrigens finden unsere Beobachtungen ein Seitenstück in den Beobachtungen Rubners an einem fettsüchtigen Knaben. Nach Rubners Abbildung würde man heute höchstwahrscheinlich die Diagnose endogene Fettsucht stellen. [Vgl. Rubner, Beiträge zur Ernährung im Knabenalter. 1912. (20).] Dieser Knabe hatte trotz grosser Muskelträgheit einen ebenso grossen Umsatz wie sein gleich grosser magerer Bruder, welcher die gleiche Ernährung hatte. In Beziehung der Wärmebildung auf das im Körper befindliche Eiweiss hatte sogar der Fette mehr zersetzt als der Magere. Nun fand Rubner bei diesem Knaben eine beträchtlich geringere Ausnutzung des Nahrungseiweisses vom Darme aus im Vergleich mit dem Mageren. (20,91 pCt. des Nahrungseiweisses gingen beim Fetten verloren, nur 13,15 pCt. beim Mageren.) Um den Eiweissbedarf zu decken, so schliesst Rubner, musste die Quantität der Kost erhöht werden, und da die Kost — im Haushalt einer Arbeiterfamilie — ihrer Zusammensetzung nach sich gegenüber dem mageren Bruder höchstwahrscheinlich nicht veränderte, so musste ein Ueberschuss an Fett und Kohlehydraten hieraus resultieren und könnte möglicherweise den unverhältnismässig grossen Fettansatz erklären. Demnach wäre in diesem Fall „die Fettsucht nicht eine Ernährungsanomalie, sondern eine Verdauungsanomalie“.



Eine Erklärung für die relative Umsatzerhöhung seines Falles gibt Rubner nicht; er selbst legt auch obigem Erklärungsversuch für das Zustandekommen des Fettansatzes nur die Bedeutung einer Möglichkeit bei.

Unter welchen Nahrungsbedingungen und in welchen Perioden mit etwa dazwischen liegenden Pausen sich in unserem Fall die Fettsucht bis zu ihrem jetzigen Grade entwickelt hat, darüber fehlt uns jegliche genaue Angabe und Beobachtung.

Trotzdem sei skizziert, wie sich ihre Entstehung auf Grund der oben dargestellten Unfähigkeit, Körperfett zu verbrennen, darstellen würde:

Ob in unserem Falle jemals eine Periode unternormalen Umsatzes bestanden hat, wissen wir nicht, brauchen es aber nicht anzunehmen. Laut Anamnese nahm Patient O. R. in 4 Jahren um 57 kg an Körpergewicht zu; rechnen wir für Vermehrung des Bestandes an Körperwasser nach willkürlicher Schätzung 7 kg ab (was wahrscheinlich viel zu wenig ist, siehe unten), so kommen wir — ganz grob und schätzungsweise gerechnet — pro Tag auf einen Fettansatz von 34 g. Bei gemischter Kost, die in Norddeutschland bekanntlich meist mehr Fett als die Voitsche Zahl (50 g Fett) enthält, würde also nur ein Bruchteil der resorbierten Fettmenge nicht verbrannt und daher angesetzt werden.

Diese 34 g Fett werden also dem Umsatz — ganz gleichgiltig, ob dieser normal hoch oder gesteigert angenommen wird — jetzt vorenthalten, können also eigentlich nicht als Nahrung gelten. Wird nun die Nahrungszufuhr nicht secundär verstärkt, so muss zur Bestreitung der unbeeinflussbaren Umsatzgrösse anderes Brennmaterial, also neben dem kostbaren Körpereiweiss vor allen Dingen die Glykogenvorräte herangezogen werden. Nun hat aber 1 g Glykogen ebensoviel Brennwert wie $^1/_2$ g Fett. Es müsste also trotz Fettansatzes in dem gesetzten Falle einer secundär nicht gesteigerten Nahrung Gewichtsverlust eintreten. Die einzige Möglichkeit, diesen auszugleichen, bestände in Wasserretention. Diese spielt meiner Meinung nach in der Tat eine nicht unbedeutende Rolle in dem Stoffwechsel der Fettsüchtigen und dürfte wohl zur Erklärung mancher sich scheinbar widersprechender Befunde herangezogen werden können. Zwar enthält nach neueren Angaben das menschliche Fettgewebe selbst nur einen sehr geringen Procentsatz Wasser, aber die vulgäre Anschauung, dass der hochgradig Fettsüchtige „aufgeschwemmt“ sei, deren Grundlage wohl in der Beobachtung des grossen Flüssigkeitsbedarfes der Fetten zu suchen ist und eben nichts anderes als Wasserretention besagen will, ist leider sehr schwierig exact nachzuprüfen, aber hat sicher ihre Berechtigung. (Dass hochgradige Nahrungsbeschränkung, wie z. B. unsere Entziehungskur, starke Entwässerung des Körpers herbeiführt, widerspricht dem nicht, sondern bestätigt es.) Leider fehlt uns bisher noch jede Methode, den Wassergehalt des Körpers in vivo direct zu bestimmen (etwa durch Bestimmung des specifischen Gewichtes oder der elektrischen Leitfähigkeit inneren menschlichen Gewebes, wie z. B. Muskel). Auch an der Leiche ausgeführte Bestimmungen des procentualen Wassergehaltes von Fetten gegenüber Normalen fehlen. Ebenso sind Wasserbilancen gerade durch die eigenartige Wärmeregulation der Fetten wohl zu errechnen, aber sehr umständlich längere Zeit direct zu messen.

So sind wir hier nur auf Vermutungen angewiesen. Immerhin dürfte dies die einzige Möglichkeit sein, für kürzere Zeitperioden bei gleichbleibender Umsatzgrösse (ebenso gut für gesteigerten Umsatz) ohne Steigerung der Nahrungszufuhr eine Gewichtszunahme zu erklären.

Jedoch wohl nach kaum mehr als wenigen Wochen (siehe weiter unten) müssen die Glykogenvorräte im Körper soweit erschöpft sein, dass nunmehr eine Periode secundär gesteigerter Nahrungsaufnahme folgen muss. Und zwar wird bei selbst ge-

wählter Kost der Zuschuss an Nahrung zu dem Normalmass zweckmässigerweise zur möglichsten Beschränkung des Fettansatzes möglichst wenig Fett und möglichst viel Kohlehydrate enthalten. Bekanntlich kann schon im Tierversuch Kohlehydratnahrung, im Ueberschuss gegeben, jede Verbrennung der Körperfettdepots eliminieren. (Zur Fettbildung aus Kohlehydraten würde es wohl schon wegen des grossen directen Bedarfs an Brennmaterial nur in zu vernachlässigender Menge kommen.)

Es ist nun weiter durchaus denkbar, dass die Verschiebung der Nahrungsbestandteile zugunsten der Kohlehydrate an und für sich wiederum eine Steigerung des Umsatzes zur Folge hat; müssen wir doch berücksichtigen, dass die specifisch-dynamische Umsatzsteigerung nach Nahrungsaufnahme für Kohlehydrate nach **Magnus-Levy** über $3^1/_2$ mal so gross ist wie für Fett (procentuale Umsatzsteigerung durch Fett $2^1/_2$ pCt., durch Kohlehydrate 9 pCt.). Freilich wäre in unserem Falle hierdurch nur ein kleiner Teil der Umsatzsteigerung erklärt.

Nochmals sei der rein theoretische Charakter dieser letzten Erörterung betont, für die wir bei unserem Fall keine äquivalente Beobachtungstatsache haben. Sie hatte nur den Zweck darzutun, dass die allgemeinen Anschauungen über Ernährung und Stoffumsatz mit der Anschauung einer mangelhaften Fettverbrennung als Erklärung für Fälle von endogener Fettsucht — für diese Anschauung glauben wir einige tatsächliche Belege zu haben (siehe weiter unten) — nicht im Widerspruch steht.

E. Der respiratorische Quotient.

Wenden wir uns nun im einzelnen zur Besprechung des respiratorischen Quotienten und des Stickstoffwechsels während der beiden Perioden der Entziehungskur.

Zur Erläuterung der Tabelle II muss zuvor noch Folgendes vorausgeschickt werden:

1. Die in Tabelle III verwendeten Kotstickstoffzahlen wurden folgendermassen durch Analyse gewonnen:

Der Kot vom 16. bis 19. 9. wurde durch gepulverte Kohle abgegrenzt und gesammelt. Das Feuchtgewicht betrug:

am 16. 9.	282 g
" 17. 9.	223 "
" 18. 9.	223 "
" 19. 9.	97 "
Gesamtfeuchtgewicht:	725 g

Der Kot der 4 Tage wurde zusammen getrocknet (im Wärmeschrank bei 100° C) und gepulvert.

Als Trockengewicht ergab sich daraus	**131** g
Gesamte Kotwassermenge	594 ccm
Durchschnittliche Tageswassermenge im Kot	148 "

Es wurde 1,0 g getrockneter Kot nach Kjeldahl gegen 50 g $^5/nH_2SO_4$ überdestilliert. Zur Neutralisation waren

nach Analyse I	32,9 ccm
" " II	33,1 "
im Mittel	33,5 ccm $^5/nNaOH$

nötig. Durch NH_3 wurde demnach gebunden:

$$17 \text{ ccm } ^5/nH_2SO_4.$$

Dies entspricht 47,6 mg Stickstoff.



Die ganze im Kot ausgeschiedene Stickstoffmenge ist also:

6,235 g,

Stickstofftagesmenge: 1,559 g.

Davon ist abzuziehen als Verlust durch mangelhafte Nahrungsausnutzung (nach Rubner für Milch 7,1 pCt., also bei 2 l = 10 g Stickstoff: 0,71 g N). Die durchschnittliche tägliche Stickstoffausscheidung durch den Darm beträgt also 1,559 — 0,71 g = 0,85 g N.

2. Die Kaloriengrösse des Tagesumsatzes in Tabelle III wurde folgendermassen nach Zuntz berechnet (Beispiel 6. 9.):

Gesamttagesstickstoffausscheidung: 15,550 g. (Es wird hier nach dem Vorgang von Pflüger auch ein Teil des Kotstickstoffs in Rechnung gezogen.)

Stickstoffausscheidung pro Minute: 10,80 mg N = 67,44 mg Eiweiss. Nach Zuntz braucht 1 g Eiweiss zur Oxydation im Körper 966,1 ccm O_2 und bildet 781,7 ccm CO_2 und 4,423 Kalorien.

Gesamtumsatz laut Tabelle I (in diesem Falle, als dem einzigen, wurde nicht der am Anfang der 24stündigen Sammelzeit des Harns gelegene Umsatz Tabelle I Nr. 2, sondern der am Ende dieser Zeit liegende Umsatz Tabelle I Nr. 3 gewählt, welcher mit demselben Recht hierzu zu verwenden und, wie oben bemerkt, richtiger ist):

	ccm O_2	ccm CO_2	Kalorien	R.-Q.
Gesamt-Minutenumsatz	525,7	402,4	—	0,766
Auf 67,44 mg Eiweiss fallen	65,2	52,7	299,6	—
Für Fett und Kohlehydrate bleibt:	460,5	349,7	—	0,759

Bei dem R.-Q. 0,759 beträgt nach der Zuntzschen Berechnungsweise (vgl. die Arbeitsversuche) für 1 ccm O_2 der kalorische Wert:

4,750 Kalorien, also auf 460,5 ccm O_2
kommen . . . . 2187,4 Kalorien
299,6 Kalorien (aus Eiweiss)

pro Minute werden gebildet: 2487,0 Kalorien.

Energie-Grundumsatz pro Tag 3581,3 Kalorien, pro Kilogramm 24,0 Kalorien, pro Quadratmeter Oberfläche 1034,0 Kalorien.

Der respiratorische Quotient während der Entziehungskur: Ist man überhaupt berechtigt aus ihm Schlüsse zu ziehen, oder soll man die gegenüber unserer Erwartung um einige Zehntel zu hohen Werte von vornherein allein durch forcierte Atmung und dadurch bedingte zu starke CO_2-Abdunstung erklären? Die Länge der Versuchsdauer spricht dagegen, ebenso die Constanz der Werte.

Es kommen hier in Betracht:

0,859
0,835
0,836
0,838
0,830

Mittel: 0,839 (grösste Abweichung 2,3 pCt.).

(Versuch 3 und 17 gehören nicht hierher, was weiter unten erklärt wird.)



Auch die charakteristischen Ausschläge des R.-Q. bei den später zu discutierenden Versuchen nach Nahrungsaufnahme sprechen für seine Zuverlässigkeit. Für eine ausgiebige Beteiligung des Körperfettes an der Verbrennung ist der R.-Q. bedeutend zu gross. Das wird anschaulich, wenn wir nach Zuntz aus dem R.-Q. und dem Stickstoffumsatz die Beteiligung der einzelnen Körperbestandteile bzw. Nahrungsbestandteile an der Verbrennung berechnen (13). Vergleiche auch Tabelle IV. Versuch 4 z. B. würde ergeben:

Verbrannte Nahrung	Hiervon aus Nahrung gedeckt	Durch Körperbestandteile zu deckender Rest
79,0 g Eiweiss	60 g Eiweiss	19 g Eiweiss
161,73 „ Fett	71 „ Fett	90,73 „ Fett
460,7 „ Stärke	90,2 „ Stärke	370,5 „ Glykogen

Zur Rechtfertigung dieses Befundes bestehen zwei Möglichkeiten:

1. Entweder war es ein Fehler, dass wir den am Morgen zwischen 9 und 10 Uhr gewonnenen R.-Q. auf den 24 Stundenumsatz bezogen. Dann könnte sich sein hoher Wert (etwa im Sinne der von uns wahrscheinlich gemachten abnorm verlangsamten Reaction auf Nahrungszufuhr) durch eine auffallend späte Verbrennung der wenn auch spärlichen durch die Nahrung eingeführten Kohlehydrate erklären lassen. Schon der R.-Q. des Versuchs 17 im Contrast zu denen der Versuche 12, 14—16 (Näheres siehe weiter unten) sprechen direct dagegen, denn sie beweisen eindeutig, dass die Kohlehydrate in unserem Falle sehr schnell verbrannt werden.
2. Es bleibt consequenterweise als Erklärung nur übrig, eine ganz aussergewöhnliche Beteiligung des Glykogenvorrates in dieser Periode des Hungerstoffwechsels, wenn man sie im Extrem so charakterisieren wollte, anzunehmen. Dies müsste eine Folge sein der schon weiter oben einmal erwogenen Unfähigkeit, Körperfett in grösserem Massstabe zu verbrennen. Gemischte Kost, auch mit reichlicher Kohlehydratbeteiligung, müsste dann den R.-Q. des Grundumsatzes gegenüber dem R.-Q. des Hungergrundumsatzes erniedrigen; denn wie wir eben sahen, werden die Nahrungskohlehydrate grösstenteils gleich zu Anfang verbrannt, und im Normalnüchternwert hat auch dann infolgedessen die Nahrungsfettverbrennung das Uebergewicht (= niedriger R.-Q.) im Vergleich zum Hungernüchternwert, während die im Normalnüchternzustand noch etwa zur Verbrennung kommenden Kohlehydrate der notgedrungen ungeheuren Glykogenverbrennung beim Hungernüchternwert in keinem Fall die Wage halten können.

Unsere Versuche bewahrheiten diese Folgerungen gänzlich. Vergleiche hierzu die R.-Q. von Versuch 13 und 3 im Gegensatz zu denen von Versuch 4—6 und 11 u. 12; auch Versuch 3 gehört hierher (Grundumsatz nach dem ersten Hungertag); denn er beweist eclatant die über 24 Stunden lang andauernde Wirkung der vorher genossenen selbst ge-



wählten Kost und zeigt, dass der Hunger-R.-Q. sich erst am zweiten Versuchstage (Versuch 4) einstellt, um als solcher auffallend constant zu bleiben.

So unglaubhaft auch auf den ersten Blick ein täglicher Glykogenverlust von 370 g erscheint, so wissen wir doch, dass die Glykogendepots des Körpers [für den Normalmenschen wird der Glykogengehalt gleich 2 pCt. des Gesamtorganismus angenommen; in unserem Falle (Gewicht ca. 150 kg) würde man danach wohl schätzungsweise 1500 g Glykogenbestand (2 pCt. von dem Gewicht eines ebenso grossen gesunden Mannes, 75,0 kg) annehmen, was mit der nach Tabelle IV gefundenen Menge innerhalb 4 Tagen der Entziehungskur verbrannten Glykogens von 816 g gut übereinstimmen würde] einige Tage lang sehr wohl diesen Bedarf stellen können.

Dass überhaupt die physiologische Möglichkeit besteht, dass die Glykogenlager im Körper ohne weiteres bis auf einen ganz geringen Procentsatz in kürzester Zeit verbraucht werden **können**, das beweist uns:

I. Der Tierversuch. Beim hungernden, sich frei bewegenden (wohl zu beachten!) Tiere schwindet das Glykogen schon in den ersten Tagen des Hungerns bis auf einen geringen Rest, der dann nur äusserst langsam abnimmt, was durch Körperanalyse festgestellt werden kann.

II. Dass sich in diesem Punkte der Mensch principiell ebenso verhält, beweisen uns die an hungernden Menschen bei gleichzeitiger Arbeit (Raddrehen) von Zuntz und Lehmann (13) ausgeführten Respirationsversuche, welche ein momentan mit der Arbeit einsetzendes Steigen des R.-Q., d. h. eine sofort beginnende Glykogenverbrennung im Körper nachgewiesen haben.

Aber gleichwohl weicht unser Fall O. R. durch seine vorwiegende Glykogenverbrennung im Hungerstoffwechsel principiell vom Verhalten des normalen hungernden Menschen ab[1]). Denn Patient O. R. befand sich während der massgebenden Hungerperiode vom 16. bis 19. 9. (vgl. Tabelle I, III, IV) in vollkommener Bettruhe, und zwar dauernd, nicht nur während der Respirationsversuche (einen täglichen einhalbstündigen Spaziergang und eine einmalige Arbeitsleistung von 2200 mkg — vgl. Tabelle I — glauben wir dabei vernachlässigen zu dürfen)[2]).

1) Ich bin hier allerdings gezwungen, den „partiellen" Hungerzustand unseres Falles mit dem „totalen" Hungerzustand normaler Menschen zu vergleichen; an unserem Patienten reine Hungerversuche anzustellen, war leider aus äusseren Gründen nicht möglich. [Reine Hungerversuche bei Endogenfetten über mehrere Tage möglichst in dauernder Ruhelage, nicht nur über 24 Stunden [vgl. von Bergmanns Versuch (12)], scheinen mir übrigens nicht nur zum Nachweis eines verlangsamten Abfallens der Umsatzkurve nach Nahrungsaufnahme (siehe weiter oben), sondern vielmehr noch zur Feststellung einer Stoffwechselstörung bei Fettsucht von entscheidender Bedeutung.] Andererseits sind mir analoge „partielle" Hungerversuche am normalen Menschen nicht bekannt.

2) Das ist hier von Bedeutung, da es die Berechtigung erhöht, aus Verbindung eines kurzen Ruhenüchternwertes mit der Stickstoffausscheidung des ganzen Tages die Beteiligung der drei Körperbestandteile an der Verbrennung zu errechnen.





Und beim ruhenden Normalmenschen im Hunger betrug (Versuch von Zuntz und Lehmann) der R.-Q. weniger als 0,71, was sogar eine Bildung von Glykogen aus Fetten oder Eiweiss beim normalen wahrscheinlich macht, jedenfalls jede Glykogenverbrennung ausschliesst.

Dasselbe Ergebnis in noch gewichtigerer Form bringt der 7tägige Hungerversuch mit 24stündiger Respirationsmessung von Benedikt am normalen Menschen. Dieser zeigte folgendermassen ein rapides Abfallen der Glykogenverbrennung (13):

	Kalorien aus Glykogen	R.-Q.	Kalorien aus Fett
1. Hungertag	272	0,78	1206
2. „	97	0,75	1407
3. „	23	0,74	1459
4. „	105	0,75	1381
5. „	34	0,74	1381
6. „	91	0,75	1238
7. „	78	0,74	1264
1. Ernährungstag	236	0,76	1316
2. „	551	0,82	972
3. „	911	0,87	636

Selbst hier lässt sich an 2 Versuchstagen, dem 2. und 5., eine Bildung von 11 bzw. 21 g Glykogen aus den obigen Zahlen berechnen, obwohl natürlich in den 24stündigen Respirationsversuchen sich diese Bildung viel schwerer nachweisen lässt, weil „in den Perioden stärkerer Muskeltätigkeit das Glykogen wieder verbraucht wird“ (citiert nach Zuntz, Stoff- und Kraftwechsel, in seinem Lehrbuch der Physiologie des Menschen).

In unserem Fall ist also die Lage so:

Fett ist im Körper im Ueberschuss vorhanden, Glykogen vermutlich in normalen Mengen. Trotzdem wird enorm viel weniger Fett verbrannt als bei normalen Verhältnissen und enorm viel mehr Glykogen.

Der logische Schluss hieraus, dass der Grund dieses anormalen Verhaltens in der Unfähigkeit des Körpers liegt, die ungeheure Menge Fett in nutzbares Brennmaterial umzusetzen, kommt einem Tatsachenbeweis sehr nahe.

F. Der Eiweissstoffwechsel.

Wie stellt sich nun der Eiweisstoffwechsel nach der Tabelle dar? Durch von Noorden und Dapper ist erwiesen worden (8), dass eine Entziehungskur auch dritten Grades (nach der Einteilung von Noordens) bei geeigneter Anordnung ohne Stickstoffverlust durchgeführt werden kann. Bei einer Carrelkur war dies von vornherein nicht zu erwarten. Die von Moritz und anderen hier beobachteten starken Unterbilanzen sind bedingt durch die zu geringe Eiweisszufuhr und das ungünstige Verhältnis zwischen der Menge der Kohlehydratkalorien (cf. v. Noorden, Die Fettsucht, S. 211).

Wir fanden (zunächst in Betrachtung der ersten Periode, welche in dieser Hinsicht die leichter zu analysierende ist und reinere Resultate



bietet) eine durchschnittliche Tagesunterbilanz von 5,09 g N, also in 4 Tagen einen Verlust von 20,36 g N = 127,25 g Eiweiss. Ein ganz erhebliches Deficit! Bedeutend grösser als der von Moritz gefundene Verlust von 88,9 g N in 48 Tagen. Wir sehen, Patient Or. ist parallel mit der allgemeinen Steigerung seines Umsatzes gegen Eiweissbeschränkung auffallend intolerant im Gegensatz zu der bei Fettsüchtigen mit gemindertem Umsatz vorhandenen Toleranz auch gegen Beschränkung der Stickstoffzufuhr.

Der Mittelwert der täglich verbrannten Eiweissmengen aus den beiden ersten Tagen beträgt (cf. Tab. IV):

17,26 g Stickstoff, 108 g Eiweiss.

Berechnen wir annähernd den Normaleiweissbedarf: Körperlänge 170 cm. Obere Grenze des Normalgewichtes 81,6 kg, in der Ruhe genügende Eiweisszufuhr, pro Kilogramm = 1,0 g Eiweiss; ausreichender Eiweissbedarf demnach: 81,6 g gegenüber einem Verbrauch von 108 g bei Unterbilanz.

Hiernach wäre eine gewisse Steigerung des Eiweissstoffwechsels wahrscheinlich, vor allem wenn man noch beachtet, dass Patient schon 2 Tage vorher sich in Bettruhe und bei normaler Krankenhauskost (also sicher kein N-Ueberschuss) sich befand.

Ziehen wir nun den 3. und 4. Tag hinzu, so ändert sich allerdings das Bild etwas: wir finden, dass parallelgehend mit den Grössen für die tägliche Harnmenge, nach einem Maximum am 2. Tage auch das Stickstoffdeficit allmählich heruntergeht, analog etwa einem beliebigen Hunger versuch, und sich, freilich erst spät, der Beschränkung bis zu gewissem Grade anpasst, ohne dass es zum Stickstoffgleichgewicht kommt.

Nicht eindeutig lässt sich die zweite Periode analysieren. Die Zahl der ursächlichen Teilcoëfficienten ist zu gross: Der Durchschnitt der N-Verluste ist kleiner als bei Periode I. Doch ist nicht zu entscheiden, ob an eine eiweisssparende Wirkung des Leptynols zu denken ist oder eine durch die vorhergehende I. Periode bewirkte schnellere Anpassung an die Stickstoffeinschränkung vorliegt (unwahrscheinlich!).

Woran es liegt, dass eine eiweisssparende Wirkung der Kohlehydratezulage in der Reihe vom 26. 9. nicht hervortritt und welche der in Frage kommenden Versuchsfactoren nicht beachtet werden, wurde nicht aufgeklärt.

G. Umsatzsteigerung nach Nahrungsaufnahme.

Mit Patient Or. wurden zwei Versuchsreihen zur Feststellung der Umsatzsteigerung nach Nahrungsaufnahme gemacht (vgl. Tabelle I, 6—10 und 12—17). Die bei den Versuchen zu berücksichtigenden Einflüsse waren: 1. relative Unterernährung, die dem ersten Versuch 4 Tage, dem zweiten Versuch 2 Tage lang vorhergehen; 2. 10,0 g Leptynolinjection, welche dem zweiten Versuch innerhalb zweier Tage vorherging. — Die beiden Versuche begannen mit der Feststellung des Ruhenüchternumsatzes, dann folgte die Einnahme der Mahlzeit (mittags). Diese



bestand (nach der Tabelle von Schwenkenbecher berechnet) bei Versuch I aus:

	Kalorien	Stärke g	Eiweiss g
Reissuppe . . . 250 g	56	8,0	1,5
Kalbsbraten . . . 300 „	558	—	91,2
Kartoffeln . . . 200 „	192	42,0	4,2
1/2 Semmel . . . 17 „	44	9,4	1,2
Mehlpudding . . 50 „	ca. 50	2,0	2,0
	900	61,4 = 252 Kal.	100,1 = 410 Kal.
	Es blieben für Fett: 238 Kalorien.		

Bei Versuch II bestand die Mahlzeit aus:

	Kalorien	Stärke g	Eiweiss g
Drei Mehlklösse	560	113	15
Ein Teller Bouillonsuppe .	40	—	2,5
Suppenrindfleisch 100 g	176	—	36,6
gekochte Pflaumen ca. 45 „	124	28	1,0
	900	141 = 578 Kal.	55,1 = 226 Kal.
	Es blieben für Fett: 96 Kalorien.		

Darauf wurden bei jedem Versuch im Abstand von 1—2 Stunden je 4 mal der Ruheumsatz bestimmt. Nach Versuch II ein fünftes Mal 20 Stunden nach der Nahrungsaufnahme. In den Zwischenzeiten hielt Patient — zeitweise sogar schlafend — Bettruhe. So wurde jede nicht durch die Nahrung bedingte Steigerung des Umsatzes ausgeschlossen.

Nebenstehende graphische Darstellung veranschaulicht das Ergebnis der beiden Nahrungsversuche, wie wir sie der Kürze halber bezeichnen wollen. Zu ihrer möglichst einwandfreien Beurteilung sei erst die Vorfrage erörtert: Wie weit ist es denkbar, dass die vorhergehende Nahrungsbeschränkung die Steigerungskurve abänderte von einem Verlauf, den sie voraussichtlich unter normalen vorhergehenden Nahrungsverhältnissen gehabt hätte? Es ist nicht wahrscheinlich, dass die Drüsenarbeit, Darmarbeit und Circulations- und Nieren-Mehrarbeit in ihrer Summe verändert wird. Wohl aber wäre es denkbar, dass schon durch die reflectorische Wirkung des physischen Hungergefühls alle diese Vorgänge in ihrem Ablauf beschleunigt würden und vielleicht auch eine schnellere Resorption einträte. Ersterer Umstand würde bewirken, dass das Maximum der Steigerungskurve zeitlich früher erreicht würde; letzterer würde namentlich die Wirkung derjenigen Stoffe, welche nach ihrer Resorption „specifisch-dynamisch“ umsatzsteigernd hervortreten — der Eiweisskörper —, beeinflussen und es wäre nicht unwahrscheinlich, dass durch vorwiegend eiweisshaltige und kohlehydratarme Nahrung die Steigerungskurve nicht nur schneller als gewöhnlich, sondern im Hinblick auf eine durch rasche Resorption ermöglichte plötzliche Ueberschwemmung des Körpers mit „Circulationseiweiss“ auch höher als gewöhnlich ansteigt. Und andererseits würde bei vorwiegender Kohlehydratnahrung — Kohle-



hydrate setzen bekanntlich den Eiweissumsatz merklich herab — diese übernormale Steigerung nicht zu erwarten sein.

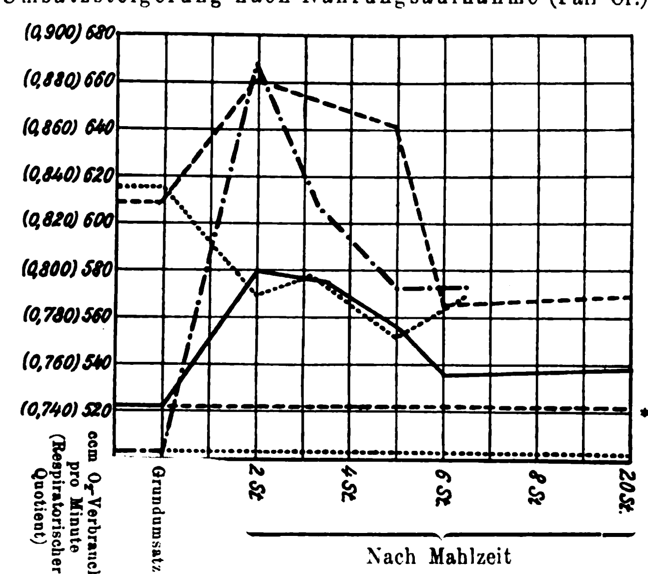
Vergleichen wir nur unsere Versuchsergebnisse mit den von Magnus-Levy gefundenen Werten für den Normalmenschen (11).

Dieser stellte zwei Versuchskategorien auf:

1. Versuche mit möglichst rein nur aus einer der drei Nahrungsbestandteile bestehenden Kost von ungefähr 700—800 Kalorien.
2. Versuche mit gemischter Kost, eine Mittagsmahlzeit von etwa 1100—1500 Kalorien, der allerdings ein Frühstück vorausgeht.

Unsere Versuche stehen an Kalorienzahl und auch was die Nahrungszusammensetzung anbetrifft, ungefähr in der Mitte zwischen beiden Gruppen

Umsatzsteigerung nach Nahrungsaufnahme (Fall Or.).



—.—.— Steigerungskurve von Versuch I (vorwiegend Eiweissnahrung).
——— Steigerungskurve von Versuch II (vorwiegend Kohlehydratnahrung).
.... Schwankungskurve des R.-Q. von Versuch I.
– – – – Schwankungskurve von Versuch II.
•——— Durchschnittsgrundumsatz.

und können deshalb eigentlich nur mit Heranziehung beider mit dem Normalen verglichen werden.

I. Der Anstieg der Kurve erreicht in unseren beiden Versuchen etwa um die zweite Stunde sein Maximum; natürlich ist es nicht ausgeschlossen, dass sie dies etwas früher erreicht (besonders bei Nahrungsversuch II ist das wahrscheinlich) und dann vielleicht etwas höher ausgefallen wäre. Bei Magnus-Levy ist nach der gemischten Mittagskost der grösste Anstieg schon eine Stunde nach der Mahlzeit erreicht, bei einseitiger Kost im Mittel in der vierten und fünften Stunde, nach Kohlehydraten (abgesehen von einem sofort mit Anfang beginnenden sehr erheblichen Kurvengipfel, der wohl durch die bei dieser Nahrung besonders erhebliche Kaumuskelaction, also hier nicht in Betracht kommende



willkürliche Bewegung und Beteiligung der Speicheldrüsen bewirkt wird) ein Maximum in der siebenten Stunde.

Die Stellung unserer Versuche zu diesen beiden Extremen näher zu präcisieren, geht nicht an, ist auch nicht von grossem Belang. Stellen wir nur die Tatsache fest, dass ihr Maximum zwischen den von Magnus-Levy aufgestellten Extremfällen liegt und dass der Kurvenanstieg (vielleicht allerdings nur auf Grund der weiter oben erwähnten Erwägung) nicht abnorm langsam verläuft.

Wichtiger ist die Frage nach der absoluten Höhe der Maximalsteigerung. Hier fällt zunächst die gewaltige Differenz zwischen I und II auf. Wie durch die später folgende Betrachtung des R.-Q. noch ergänzt wird, drückt dem Versuch I die vorwiegende Eiweisskost, dem Versuch II die vorwiegende Kohlehydratkost ganz ihr charakteristisches Gepräge auf. Nach Magnus-Levy verhalten sich die Anstiegshöhe bzw. die totale Verbrennungssteigerung durch Eiweiss zu denselben Grössen bei Kohlehydraten wie $20^1/_2$ zu $11^1/_2$ bzw. wie 17 zu 9. Dass sich in unserem Falle das Verhältnis noch etwas zugunsten der Eiweisssteigerung verändert hat, bestätigt die zu Anfang dieses Abschnittes ausgesprochene Vermutung.

Versuch II, mit den Normalzahlen verglichen (für diesen Versuch haben die Zahlen für gemischte Kost mehr Berechtigung wie für Versuch I), ergibt einen Maximalwert von ca. 60 ccm O_2 gegenüber einem solchen von 82 ccm O_2 Normaltabelle. Bedenken wir, dass in unserem Falle ca. 200—250 Kalorien weniger verabreicht wurden, so ist die Differenz nicht gross genug, um daraus eine Ersparnis bei der motorischen und secretorischen Leistung in unserem Falle zu construieren. Versuch I dagegen zeigt uns, dass auch der specifisch-dynamische Reiz der Nahrung, der durch Eiweisszufuhr bei gleichzeitigem Kohlehydratmangel besonders deutlich zur Geltung kommt, in unserem Falle nicht etwa im Sinne von Jaquet und Svenson weniger stark wirkt als beim Normalen (11).

Wir kommen nun zum Abfall der Kurve. In beiden Versuchen hat sich dieser nach $6^1/_2$ bzw. 6 Stunden bis zu einem gewissen Grade vollzogen. Versuch I bricht dann ab. Versuch II zeigt das oben besprochene Anhalten der Steigerung auf einem geringen Ueberniveau. Im übrigen fällt in Versuch II die Kurve analog der von Magnus-Levy nach Mittagsbrot gefundenen Normalkurve ab. Jedenfalls ist ein vorzeitiges Abfallen aus Versuch II und auch aus Versuch I nicht zu entnehmen.

Durch das Verhalten des R.-Q. wird das allgemeine Bild der Beteiligung der einzelnen Nahrungsstoffe noch schärfer umrissen. Beide Male setzen die R.-Q. in der für die Entziehungskur eigenartigen Höhe ein, während sie mit einem bedeutenden Wert (in guter Uebereinstimmung miteinander) auslaufen.

Weiter oben wurde schon berührt, dass dieses Herabsinken auf eine Höhe, die sich der eines Normalnüchternwertes (d. h. also hier eines Individuums, das seinen Kalorienbedarf aus der Nahrung bestreiten kann, nicht Körperbestandteile — Fett, Glykogen — hinzuziehen muss)



nähert, als Stütze für die Behauptung verwertet wurde, dass der hohe R.-Q. während der Entziehungskur den wahren Verhältnissen entspräche und in der Tat durch eine vorwiegende Verbrennung des reichlichen Glykogendepots verursacht würde.

Zwischen dem Anfang und Endpunkt, die beiden R.-Q. gemeinsam sind, gehen diese nun während der Versuche weit auseinander: In Versuch I sinkt der R.-Q. annähernd bis auf die Höhe reiner Eiweissverbrennung und beweist dadurch, dass die gleichzeitige Steigerung des Umsatzes in der Tat durch exquisit vorwiegende Eiweissverbrennung hervorgerufen wurde, während eine zweite, noch etwas tiefere Senkung in der fünften Stunde wahrscheinlich auf die nachfolgende Fettverbrennung zu beziehen ist.

In Versuch II steigt die Kurve des R.-Q. fast parallel mit der Umsatzkurve auf einen Wert, dessen Höhe nur durch ganz vorwiegende Kohlehydratverbrennung zu erklären ist, um dann wieder parallel der Umsatzkurve abzufallen. Die Verbrennung des Eiweissbestandes der Nahrung kann sich unmöglich hier im Verhältnis ihrer Grösse, auch wenn man berücksichtigt, dass sie in diesem Falle nur klein ist, beteiligt haben, wird vielmehr durch die Verbrennung des „eiweisssparenden" Kohlehydrats, wie das auch im Tierexperiment beobachtet wird, hintangehalten und kommt erst zur Geltung, nachdem die Kohlehydratmengen der Nahrung im wesentlichen verbrannt sind. Meines Erachtens darf man hieraus auf die zeitlichen Verhältnisse der Verbrennung der einzelnen Nahrungsbestandteile bei anderer, bzw. normaler Kostzusammensetzung beim Fettsüchtigen keine folgenschweren Schlüsse ziehen; ob ein Teil der Fettsüchtigen auch bei normaler, gemischter Kost eine andere Folge der Verbrennung einhält als der Normale, wissen wir vorläufig noch nicht. Auch die R.-Q. nach Nahrungsaufnahme der Versuchspersonen Jaquets und Svensons geben hierüber keinen einheitlichen Aufschluss.

Berechnen wir aus den Kurven der Umsatzsteigerung nach Nahrungsaufnahme die O_2-Menge, welche in den Nahrungsversuchen während der Beobachtungsstunden ($6^1/_2$ Stunden) mehr verbrannt wurde als in Durchschnitts-Ruhenüchternumsatz, so finden wir, dass die O_2-Mehrverbrennung infolge Nahrung beträgt:

Versuch I: gefundene Mehrverbrennung = 29 700 ccm O_2
„ II: „ „ = 16 200 „ „

Stellen wir diesen Zahlen die O_2-Menge gegenüber, welche — bei der in beiden Versuchen bekannten Zusammensetzung der Mahlzeit — über den Grundumsatz hinaus verbrannt werden müsste, wenn in unserem Falle die von Magnus-Levy für den Normalen gefundenen procentualen Steigerungswerte der Verbrennungswärme durch die einzelnen Nahrungsqualitäten zu recht beständen. (Nach Magnus-Levy beträgt die Steigerung bei Zufuhr von Fett $2^1/_2$ pCt., bei Zufuhr von Stärke 9 pCt., bei Zufuhr von Eiweiss 17 pCt. der totalen Verbrennungswärme der zugeführten Nahrungsmengen. Wir nehmen bei unserer Berechnung für 1000 ccm O_2 aus Eiweiss eine Wärmeerzeugung von 4,5 Kalorien, aus Fett von 4,6 Kalorien, aus Stärke von 5,9 Kalorien an.)



Hiernach würden wir finden:

Versuch I: normale Mehrverbrennung = 21 300 ccm O_2

" II: " " = 19 450 " "

Die aus unserer Kurve gefundenen Werte sind beide um schätzungsweise einige Liter O_2 zu klein, da wir beide Versuche nicht bis zum vollständigen Absinken der Steigerungskurve auf die Grundumsatzhöhe fortgesetzt haben, bzw. dass nach dem zweiten Versuch (vgl. Tabelle I) zwischen dem Respirationsversuch nach 6 Stunden und dem nach 20 Stunden die für den Versuchstag angesetzten 2 l Milch noch ausserdem genossen wurden und ein gänzliches Absinken der Kurve auf die bisherige Höhe verhinderten, was wir oben schon einmal besprachen.

Berücksichtigt man dies, so stimmt bei Versuch II (vorwiegende Kohlehydratnahrung) die gefundene Mehrverbrennung — ca. 16 l O_2 — und die normale (gerechnete) Mehrverbrennung — ca. 19 l O_2 — vorzüglich überein und zeigen, dass bei gemischter, kohlehydratreicher Kost weder unökonomischer noch ökonomischer verbrannt wird als beim Normalen.

Die Spannung dagegen zwischen gefundener Mehrverbrennung — ca. $29^1/_2$ l O_2 — und normaler Mehrverbrennung — ca. 21 l O_2 — in Versuch I wird durch obige Erwägung noch beträchtlich vergrössert, schätzungsweise auf 50 pCt., und zeigt uns, dass überwiegend eiweisshaltige Kost in unserem Falle erheblich unökonomischer verbrannt wird als beim Normalen.

Es sei dahingestellt, ob dies eine Folge der oben erörterten besonderen Hungerverhältnisse unseres Falles ist oder ob es als allgemeines Kennzeichen der in unserem Falle vorhandenen schweren Stoffwechselstörungen aufgefasst werden muss. Als solches wäre es in Beziehung zu setzen 1. mit dem in unserem Falle gefundenen erhöhten Grundumsatz, 2. mit dem bei der Entziehungskur festgestellten abnorm hohen Stickstoffverlust.

Bisher haben wir einen möglichen Einfluss des Leptynols auf Nahrungsversuch II ganz vernachlässigt. Mit welchem Recht geschah das?

Die Prüfung, ob durch das Leptynol gemäss der ihm zugeschriebenen umsatzsteigernden Wirkung bei sonst unbeeinflusstem Umsatze vielleicht die Steigerung nach Nahrungsaufnahme erhöht würde, war der Anlass der Nahrungsversuche. Der nun in Versuch I als Wirkung der Eiweisszufuhr zu erklärende äusserst hohe Anstieg der Steigerungskurve veranlasste uns im zweiten Versuch, als bei Prüfung der Leptynolwirkung, von dem Postulat absolut gleichbleibender sonstiger Versuchsbedingungen abzugehen dadurch, dass wir an Stelle einer vorwiegend eiweisshaltigen Mahlzeit eine vorwiegend kohlehydrathaltige Mahlzeit gaben, denn, so war unsere Ueberlegung, wenn durch das Palladiumhydroxydul eine Steigerung hervorgerufen wurde — sehr wahrscheinlich schien es ja von vornherein nicht — so konnte sie durch eine dynamische Eiweisswirkung verdeckt werden; dagegen eine kohlehydrathaltige Mahlzeit musste eine specifisch-dynamische Reizwirkung des Leptynols, wenn eine solche vorhanden war, viel sicherer zur Darstellung bringen. Wie schon aus



unserer Besprechung hervorging, beweist Versuch II mit Sicherheit, dass eine dynamische Reizwirkung des Leptynols in diesem Falle nicht bestanden hat.

II. Arbeitsversuche.

Zur Vervollständigung des Bildes vom Umsatz dieses in seinem Verhalten nicht ganz gewöhnlichen Falles wurde noch die Reaction des Gaswechsels auf körperliche Arbeit bestimmt. Wir reden der Kürze halber von Arbeitsversuchen.

Arbeitsversuch I (Versuchsprotokoll vom 19. 9. 13): Nach einigen Vorversuchen, die dem Patienten die nötige Uebung in der Ausführung der Dreharbeit verschaffen sollten — die Hauptvorbedingung für gleichmässige Resultate —, wurde unmittelbar im Anschluss an einen Ruhenüchternrespirationsversuch in demselben gut temperierten Raum am Gärtnerschen Drehergostaten in 13 Minuten 2200 kgm Arbeit (abgelesen an der Ergostatenskala) durch Drehung der Kurve mit beiden Händen gegen mittleren Widerstand geleistet. Während dieser Zeit war Patient genau wie bei den Ruheversuchen mit dauernder Ventilatmung an die Gasuhr bzw. die auch sonst gebrauchte Bürette angeschlossen. Dieses wurde trotz der Bewegungsexcursionen des Patienten bei der Arbeit dadurch ermöglicht, dass das Atmungsmundstück mit einem kleinen Zügel am Kopfe des Patienten befestigt wurde und die Darmventile selbst in ihren Glaskapseln gekreuzt auf dem Nacken des Patienten lagen, mit dem Mundstück durch verlängerte Gummischläuche verbunden, die ohne eine Knickung zu machen rechts und links über die Schultern des Patienten geführt wurden.

Pro Minute wurden ca. 12 Kurbelumdrehungen in gleichmässig langsamem Tempo ausgeführt. Aus Rücksicht auf den Patienten mussten kleine Ruhepausen von höchstens 30 Secunden eingeschoben werden.

Die Vorperiode (zur Einstellung der regelmässigen Atmung) dauerte 9 Minuten, während deren 1500 kgm Arbeit geleistet wurde. Die Hauptversuchsperiode, während deren die Exspirationsluft in die Bürette abgesogen wurde, musste nach 4 Minuten bzw. 700 kgm weiterer Arbeit aus Schonung für den Patienten, und um die beginnende Arbeitsdyspnoe als Fehlerquelle nicht berücksichtigen zu müssen, abgebrochen werden. Nach dem Versuch ergab die mit Rücksicht auf die geschädigte Herzfunction ausgeführte Untersuchung einen regelmässigen, kräftigen, in seiner Frequenz nur wenig gesteigerten Puls. In Anbetracht dessen, dass die Exspirationsluft des Versuchsbeginnes nicht zur Analyse verwendet wurde, konnte auch die Periode der sogenannten „Nachwirkung der Arbeit auf den Gaswechsel“ vernachlässigt werden. Aus den Zahlenergebnissen des Versuches (siehe Versuch 5 und 18, Tabelle I) wurde der Nutzeffect der „Muskelmaschine“, der sogenannte ökonomische Quotient, wie folgt berechnet:

Grundumsatzsauerstoffverbrauch pro Minute . . .	564,0 ccm O_2
Arbeitssauerstoffverbrauch pro Minute	1176,4 „ „
Differenz (= Sauerstoffmehrverbrauch pro Minute):	612,4 ccm O_2

Demnach ist der Sauerstoffmehrverbrauch für die ganze Arbeit (13 Minuten) $= 13 \times 612{,}4 =$ **7961** ccm O_2.

Nun entspricht nach Zuntz (11) 1000 ccm O_2:

bei Stärkeverbrennung . . .	5,047 Kalorien
„ Fettverbrennung	4,686 „
„ Eiweisszersetzung . .	4,476 „

Andererseits entspricht (nach Zuntz) reiner Stärkeverbrennung der R.-Q. 1,000, reiner Fettverbrennung der R.-Q. 0,707, reiner Eiweisszersetzung der R.-Q. 0,809.



Aus diesen Zahlen lassen sich für jeden R.-Q. zwei Grenzwerte des jeweiligen 1 l O_2 entsprechenden Kalorienwertes berechnen. Um den Maximalwert zu finden wird angenommen, dass die beiden grössten Kalorienspender, nämlich Kohlehydrate und Fett, an der Verbrennung beteiligt sind. Demnach liegt die entsprechende Kalorienzahl zwischen 5,047 und 4,686. Im ersteren Falle ist der R.-Q. = 1,000, im zweiten = 0,707. Es nimmt also bei einem Zuwachs des R.-Q. um 0,293 der Kalorienwert um 0,361 zu, d. h. es kommen (mit ungefährer Genauigkeit) auf einen Zuwachs des R.-Q. um 0,001 ein Kalorienzuwachs von 0,00123. Unser R.-Q. beträgt (cf. Tabelle I, Nr. 18) 0,803, d. h. 0,096 mehr als der R.-Q. für Fett. Die Kaloriengrösse beträgt also 0,00123 × 96 mehr als 4,686. Demnach 1 l O_2 = 4,809 Kalorien — maximal; ebenso werden als Minimalwert unter Annahme reiner Fett- und Eiweissverbrennung 4,502 Kalorien gefunden.

7,691 l O_2 entspricht maximal: 38,28 Kalorien
minimal: 35,84 „

Demnach kommt auf 1 mkg Dreharbeit (Gesamtarbeit = 2200 mkg):
0,0174 Kalorien maximal,
0,0163 „ minimal.

Mithin, da das mechanische Wärmeäquivalent für 1 mkg = 0,00235 beträgt, ist der Nutzeffekt (in Procenten):
0,235 : 0,0174 = **13,50** pCt. Maximalwert,
0,235 : 0,0163 = **14,42** „ Minimalwert.

Arbeitsversuch II: Der Arbeitsversuch wird in derselben Weise wie der erste am Ergostaten ausgeführt, direct im Anschluss an einen Rubenüchternversuch, und zwar am letzten Tage der mit Leptynolinjection verbundenen Carrelkur.

Versuchsdauer: 14 Minuten geleistete Dreharbeit: 2000 mkg. Sauerstoffüberschuss über den Grundumsatz (laut Tabelle I, Versuch 19) pro Minute 451,0 ccm O_2, pro 14 Minuten 6314,0 ccm O_2. Bei dem R.-Q. 0,834 entspricht 1 l O_2: maximal (nur Fett- und Kohlehydratverbrennung angenommen): 4,842 Kalorien, minimal (nur Eiweiss- und Kohlehydratverbrennung angenommen): 4,551 Kalorien.

(Ein anderer Minimalwert, für reine Eiweiss- und Fettverbrennung gerechnet, ist hier ausgeschlossen, da der R.-Q. 0,834 ja gar nicht mehr zwischen dem R.-Q. des Fettes und Eiweisses liegt, daher nicht als aus diesen Partialquotienten gebildet angenommen werden kann.)

6314,0 ccm O_2 entspricht demnach:
maximal: 30,571 Kalorien
minimal: 28,735 „

Demnach kommt auf 1 mkg Dreharbeit:
maximal: 0,01529 Kalorien
minimal: 0,01437 „

Der Nutzeffect: maximal: **15,36** pCt.
minimal: **16,38** „

Vergleichen wir den aus den beiden Versuchen gewonnenen Durchschnittswert von 13,5—16,5 pCt. mit den von anderen Autoren gewonnenen Resultaten am Normalmenschen. Heinemann fand bei Dreharbeit am Ergostaten bei einem Arbeiter im günstigsten Falle nach



langer Einübung einen Nutzeffect von 22—25 pCt. Katzenstein fand bei einem Individuum, das nicht der Arbeiterklasse angehörte, einen Nutzeffect von 14—18 pCt. (21).

Die Versuchsbedingungen des letzteren (Fehlen von langer Uebung und nicht Arbeiter) sind unseren Versuchsbedingungen am ähnlichsten. Die Werte stimmen auch nahezu überein. Dass diese in unserem Falle noch etwas niedriger sind, wird durch die Erwägung verständlich, dass beim Fettsüchtigen jede nicht in Ergostatenarbeit umgewandelte Luxusbewegung entsprechend der grösseren Körpermasse auch mehr verlorene Arbeit erfordert und ausserdem wahrscheinlich in unserem speciellen Fall das insufficiente Herz bei Muskelbetätigung unökonomisch arbeitet.

Von Interesse ist es, die Tatsache festzustellen, dass in diesem Falle ebenso wenig wie ein herabgeminderter Ruhestoffwechsel als ursächliches Moment oder als Begleiterscheinung der Fettsucht ein verringerter Arbeitsstoffwechsel festgestellt werden konnte (was dasselbe besagt als ein vergrösserter Nutzeffect und was theoretisch zu postulieren ja nahe läge). Analoge Versuche an Fettsüchtigen von Reach und Jaquet und Svenson kommen zu dem gleichen Ergebnis (10).

Betrachten wir nunmehr die Werte von Versuch I und II gegeneinander.

Was uns zur Anstellung derartiger Versuche bewog, war die Vermutung Kauffmanns, dass „die mit der Muskelarbeit verbundene Wärmeentwicklung die katalytische Wirkung des Palladiumhydroxyduls“ (gemeint ist die Steigerung der Oxydationsprocesse im Körper) „erhöhen könnte.“

Hierdurch kamen wir zu der Fragestellung:

Wird die steigernde Wirkung des $Po(OH)_2$ auf die Intensität des Stoffwechsels, wenn sie beim Ruheumsatz auch noch latent ist, wie in unserem Falle, vielleicht erst beim Arbeitsstoffwechsel manifest in einer Verschlechterung des Nutzaffectes gegen dessen Normalwerte?

Die Mittelwerte der Versuche: 14 pCt. (Normal) und 15,9 pCt. (Leptynol), daraufhin verglichen, ergeben ein verneinendes Resultat. Die Differenz von 1,9 pCt. in entgegengesetztem Sinne liegt nach den oben erwähnten Resultaten von Versuchen am normalen Menschen innerhalb der Schwankungsbreite, wie sie, sei es durch subjective, momentane Disposition, sei es durch äussere Einflüsse (etwa Temperatur, Luftfeuchtigkeit) bedingt, sich nicht vermeiden lässt.

2. Fall. (Knabe W. R.)

(Vgl. Tabelle V.)

Wesentlich einfachere klinische Verhältnisse bieten die nun zu besprechenden beiden Fälle von endogener Fettsucht im Kindesalter.

A. Krankengeschichte. (22. 9. 13.)

Patient: W. R., Schüler, 13 Jahre alt.

Diagnose: Dysgenitale Fettsucht (Degeneratio adiposo-genitalis).

Anamnese: Etwa mit 9 Jahren trat, angeblich ziemlich schnell, und zwar gleich in hohem Grade, allgemeiner Fettansatz auf. Ob im Anschluss an eine In-



fectionskrankheit, ist nicht zu eruieren. Seit etwa 3 Jahren soll die Corpulenz nicht mehr zugenommen haben.

Nahrungsaufnahme angeblich nicht enorm gross. Sexual indifferent, Erectionen und Pollutionen fehlen fast vollständig.

Frühere Krankheiten: mit 7 Jahren Scharlach, Masern, im Anschluss an ersteren Gelenkrheumatismus. Mehrmals Diphtherie, darunter im Alter von 5 Jahren ein besonders schwerer Fall.

Heredität: Patient ist viertes Kind. Ein Bruder, 16 Jahre alt, auch fettsüchtig. Ausserdem zwei normale Geschwister. Mutter wog vor einem Jahre über 250 Pfund, nahm auf Thyreoidinkur bis zu 180 Pfund ab. Vater ebenfalls sehr corpulent. Gewicht über 200 Pfund. Beide Eltern sind angeblich in ihrer Jugend normal gewesen.

Status praesens: Körpergrösse 155 cm, Körpergewicht (ohne Kleider) 65,9 kg, Halsumfang 33 cm, Brustumfang 89 cm, Bauchumfang in Nabelhöhe 95 cm, Taille $85^1/_2$ cm, Schädel: Circumferentia submento-occipitalis 61 cm, Circumferentia fronto-occipitalis 55 cm, Oberarmumfang 29 cm, Oberschenkelumfang 53 cm, Unterarm (maximal) 26 cm, Unterschenkel 39 cm.

Für sein Alter gut entwickelter, kräftiger Knabe, auffallend fett. Weiblicher Fettverteilungstypus. Mammae zeigen starke Fettansammlung, vorgewölbt. Ausserdem besonders in der Glutäalgegend beiderseits, sodann in den Partien seitlich über den Hüften und in der Unterbauchgegend sehr starke Fettpolster. Sehr ausgesprochene Querfalte in der Regio pubica. Bläuliche Verfärbung des prallen Fettpolsters am Oberarm. Penis klein, Hoden kirschgross. Ohrspeicheldrüse nicht vergrössert, desgleichen Sublingualdrüse nicht vergrössert. Geringe Prognathie des Oberkiefers. Gebiss und Rachen normal. Thyreoidea eher vergrössert als verkleinert. Thymus percussorisch nicht als vergrössert nachweisbar.

Thorax: Lungen- und Herzbefund normal.

Puls: regelmässig 65 in der Minute.

Abdomen: Milz und Leber nicht fühlbar.

Urin: kein Zucker, kein Eiweiss.

Nervensystem: ohne Störungen. Patellar- und Pupillenreflexe normal. Augenbewegungen frei. Refraction: ganz geringe Myopie.

Sehschärfe nicht herabgesetzt.

Stimme noch nicht mutiert, hat wenig Klang, jedoch nicht gerade rauh.

Temperament ist auffallend ruhig und gleichmässig. Schulerfolg mässig.

Röntgenaufnahme des Schädels zeigt normale Verhältnisse der Schädelbasis.

Die Röntgendurchleuchtung des Brustkorbes zeigt normale Verhältnisse, insbesondere keine Thymusvergrösserung.

An den Stellen der Leptynolinjectionen (Oberbauchgegend) noch deutlich schwarze Verfärbungen und geringe Infiltrationen.

Blutbild: Hämoglobingehalt (Sahli) 83 pCt., Erythrocyten 5300000, Leukocyten 5000.

Blutausstrich: neutrophile Leukocyten 70 pCt., Lymphocyten 14 pCt., grosse Lymphocyten 4 pCt., grosse Mononucleäre 4 pCt., Eosinophile 6 pCt., Basophile 1 pCt.

Der Befund ergibt klinisch eindeutig das Bild der dysgenitalen Fettsucht, wie sie durch den abnormen Fettverteilungstypus und gleichzeitige Hodenhypoplasie charakterisiert ist. Während eine Beteiligung der Hypophyse und des Thymus klinisch unwahrscheinlich ist, ist eine eventuelle Hypofunction der Schilddrüse nicht ausgeschlossen. Interessant sind die hereditären Verhältnisse, insbesondere die thyreogene Fettsucht der Mutter.



Der Verlauf der Versuche ergibt sich aus der Tabelle. Es sei hier nur erwähnt, dass Patient während der sich fast über 4 Monate erstreckenden Versuchszeit dauernd nur ambulant beobachtet wurde, dass ihm bis auf die Anordnung, nüchtern vormittags zum Respirationsversuch zu kommen, keine weiteren diätetischen Vorschriften gegeben wurden, und dass wohl einige Schwankungen, namentlich des respiratorischen Quotienten (vgl. Tabelle) durch die der heissen Jahreszeit mehr oder weniger angepasste verschiedene Kostzusammensetzung, sowie den Unterschied während der Schulzeit und während der Ferien, in denen die Versuche gleichfalls fortgesetzt wurden, zu erklären sind und keine weiteren Schlüsse gestatten.

Es sind ferner noch, um falsche Schlüsse bei der Beurteilung der in unserem Falle vorhandenen Schwankungen des Körpergewichts späterhin zu vermeiden, einige diese Verhältnisse betreffenden äusseren Einflüsse abzugrenzen.

1. Bei unserer spontan ziemlich bewegungsträgen Versuchsperson ist die Schulzeit mit ihrer Anregung zur Leistung von mehr Muskelarbeit als gewichtsherabsetzender Factor in Anschlag zu bringen; umgekehrt die Ferienzeit als gewichtssteigernder Factor („Faulheitsfettsucht"). Dies drückt sich eklatant in unseren Gewichtszahlen aus: am 18. 4., kurz nach Ende der Ferien, ist das Körpergewicht noch auf sein „Faulheitsniveau" von 67,4 kg eingestellt, sinkt dann während der Schulzeit continuierlich, wenn auch langsam, bis auf sein Arbeitsniveau von etwa 66,000 kg, um in den im Juli liegenden Ferien wiederum langsam auf das Faulheitsniveau zu steigen.

2. ist zum Teil der Einfluss der Temperatur zu beobachten: Zwischen dem 25. 5. und 3. 6. 1913 macht sich die damals gerade über Mitteldeutschland ziehende abnorm hohe Hitzwelle deutlich bemerkbar [wohl infolge eines Missverhältnisses zwischen Nahrungsverminderung (um Darmarbeit zu sparen) und doch gleichzeitig geforderte Schularbeitsleistung]. Diese Gewichtssenkung wird durch den weiteren auffallend kühlen Verlauf des Monats Juli wieder kompensiert.

B. Der Umsatz.

Beginnen wir mit der Betrachtung des Umsatzes. Trotz einzelner vorliegender Untersuchungen des Umsatzes bei Degeneratio adiposogenitalis ist mit bisherigen Methoden eine ausserhalb der Grenzen des Normalen liegende Herabsetzung noch nicht festgestellt worden.

von Noorden (8) sieht dafür den Grund in dem Umstand, dass bei Degeneratio adiposo-genitalis die Fettanreicherung nur sehr langsam erfolgt, daher erst von einer präciseren Methodik festgestellt werden könne.

Noch schwieriger als bei Erwachsenen ist es bei Kindern, einen sachlichen Vergleich des Umsatzes mit dem Normalen anzustellen, denn, während bei Erwachsenen das Lebensalter [in der Normaltabelle zwischen 22 und 43 Jahren (11)] den Umsatz in keiner Weise ändert, sind wir bei den Kindern neben den sonstigen Vorbedingungen eines Vergleichens auch noch an die Berücksichtigung des Alters gebunden.

Von vornherein unzweckmässig wäre es selbstverständlich, einen fetten Knaben mit einem normalen Erwachsenen zu vergleichen. In diesem Falle hat nur eine Vergleichung mit einem gleichfalls im Pubertätsalter befindlichen Knaben von möglichst derselben Grösse Sinn. In der von Magnus-Levy zusammengestellten Normaltabelle für Kinder findet sich nur 1 Kind (Mädchen) im Alter von 13 Jahren. Seine Grösse beträgt 1,38 m. Das ergäbe gegen unseren Fall eine Spannung von 18 cm, welche einen Vergleich nicht mehr erlaubt. Es zeigt aber ein Blick auf die Normaltabelle, welche nach steigendem Körpergewicht geordnet ist, dass, während bei dieser Anordnung die Umsatzgrösse mit nur vereinzelten Ausnahmen stetig und gleichsinnig zunimmt, die Alterszahlen durchaus diese ordnungsmässige Aufeinanderfolge vermissen lassen. So steht z. B., dem Gewicht nach, annähernd auch dem Umsatz nach, ein 12jähriges Kind an 9., dagegen ein 11jähriges an 22. Stelle, dem an 21. Stelle ein 17jähriges vorhergeht. Fast ganz gleichsinnig dagegen mit den Gewichtszunahmen steigen die Zahlen für die Körpergrösse, also ganz unabhängig vom Alter und auch auffallend unabhängig vom Geschlecht. Daraus folgt für uns, dass in erster Linie ein Uebereinstimmen der Körpergrösse einen zweckmässigen Vergleich des Umsatzes zweier Kinder garantiert, dass erst in zweiter Linie die Altersstufe berücksichtigt werden darf.

Wählen wir nach diesem Gesichtspunkte passende Vergleichsfälle aus, so kommen die Knaben Nr. 12, 13, 14, 15 in Betracht mit einer Körpergrösse von 154, 149, 154, 160 cm, dem Alter 17, 14, 17, 16 Jahren und dem Minutenumsatz von 198,0, 204,4, 212,7, 235,6 ccm O_2.

Der Umsatz unseres Falles W. R. (267 ccm O_2 pro Minute) scheint, wenn wir für ein Mehr an Circulationsarbeit und Atemarbeit (s. oben) analog dem von von Noorden bei Erwachsenen eingeschlagenen Verfahren 20 pCt. abziehen, mit diesen Werten (also in der reducierten Form von 214 ccm O_2) gut übereinzustimmen, auch wenn wir den etwas kleineren Durchschnittswert aus der 3. Versuchsserie (Tabelle V) von (reduciert) 205 ccm zu Grunde legen, so wird die untere Grenze der normalen Schwankungsbreite doch nicht erreicht. Aus dieser Vergleichung lässt sich also keine Herabsetzung des Umsatzes bei Patient W. R. nachweisen. Diese Tatsache wird nicht ohne weiteres dadurch beeinträchtigt, dass die auf 1 kg Körpergewicht reducierte Sauerstoffzehrung pro Minute von 4,0 ccm O_2 in unserem Falle bedeutend unter den Normalwerten der Tabelle: 4,95, 5,13, 4,80, 4,10 steht, denn diese Vergleichung darf bei Fetten nicht den Ausschlag geben (siehe oben.)

Wie gestaltet sich das Verhältnis zum normalen Umsatz, wenn wir als Vergleichseinheit die O_2-Verbrennung pro Quadratmeter Körperoberfläche zu Grunde legen? Es sei die Kalorienzahl des Tagesgrundumsatzes verglichen mit der hierfür für den Erwachsenen aufgestellten Normaltabelle. Die Werte unseres Falles müssen zu dem Zweck noch durch die Relationszahlen, welche in der Normaltabelle für Kinder ausgerechnet sind, dividiert werden.

Die betreffenden Relationszahlen sind:

Kind zu Erwachsenem = 123, 130, 123, 140 : 100.

Unsere Werte ändern sich von:

	921,4 Kalorien auf	
maximal:	808,3 „	pro Quadratmeter Körperoberfläche
minimal:	708,3 „	„ „ „

und für den kleineren Durchschnittswert der 3. Versuchsserie von:

	881,0 Kalorien auf	
maximal:	773,2 „	pro Quadratmeter Körperoberfläche
minimal:	678,0 „	„ „ „

Der letzte Minimalwert ist der einzige, welcher in zu beachtender Weise ausserhalb der Normalgrenzen von 710—893 Kalorien pro Quadratmeter fällt, und zwar hat der durch die hohe Relationszahl erhaltene, also der Minimalwert, in unserem Falle mehr Wahrscheinlichkeit, dem Richtigen nahe zu kommen, für sich.

Endlich sei auch die O_2-Zehrung pro Kilogramm Körpergewicht mit dem Normalwert der Erwachsenen verglichen. Es hat dies mehr Sinn, als der an zweiter Stelle durchgeführte und abgelehnte directe Vergleich dieser Beziehungen mit den entsprechenden Kindernormalzahlen, denn bei Erwachsenen ist bei der grösseren Zahl vorliegender Normaluntersuchungen auch die normale Schwankungsbreite grösser, also auch richtiger als diejenige, die wir aus den 4 Kinderfällen erhalten. Die entsprechenden Relationszahlen sind 1,50—1,20, aus ihnen ergeben sich für unseren Durchschnittswert:

maximal: 3,35 ccm O_2
minimal: 2,68 „ „

Für den kleineren Durchschnittswert:

maximal: 3,22 ccm O_2
minimal: 2,58 „ „

Die Normalwerte liegen zwischen 4,53 und 2,76 ccm O_2. Hier also fallen beide Minimalwerte, der erste nur unerheblich, der zweite beträchtlich unter den Normalwert.

Fassen wir unser Urteil über den Umsatz von Fall W. R. zusammen:

Wenn wir in der Tabelle V die maximalen Abweichungen der Einzel- von den Durchschnittswerten betrachten, so fällt uns auf, dass diese bedeutend grösser sind als bei der Versuchsperson A. M., obwohl die Untersuchung beider Fälle mit denselben Apparaten und zur selben Zeit vorgenommen wurden. Die grösseren Schwankungen können also nicht allein durch Fehler der Technik und zufällige Einflüsse erklärt werden. Andererseits aber brachte es der Patient W. R. in der Technik der vorsätzlichen Muskelruhe und ruhigen Atmung zu ziemlicher Vollkommenheit. Wir wagen es daher doch, den Schluss zu ziehen, dass in unserem Fall der Grundumsatz sich noch nicht so constant eingestellt



hat, wie wir es beim Erwachsenen unter allen Umständen zu finden gewohnt sind, sondern mit gewisser Labilität um einen Mittelwert schwankt, der als solcher allerdings wiederum auffallend constant sein kann (vgl. Durchschnittswert der 1. und 2. Versuchsserie). Diese Tatsache ist vielleicht analog den beim Kinde bis zum Pubertätsalter noch unregelmässigen und grösseren Schwankungen der Körpertemperatur gewissermassen auf noch unvollkommene Uebung des betreffenden Regulationsmechanismus bzw. -chemismus zurückzuführen.

Diese kleinen Schwankungen sind also wohl physiologisch und für uns weiter nicht von besonderem Interesse. Interessant aber ist, dass in unserem Falle ausserdem noch in längeren Perioden sich der Durchschnittsgrundumsatz zu verändern scheint (vgl. den Durchschnittswert der 3. Versuchsserie mit den beiden ersten). Zwischen Versuchsserie 2 und 3 liegt eine Pause von fast 6 Wochen. Freilich ist die gefundene Differenz von 11,12 ccm O_2 pro Minute an und für sich unerheblich und liegt innerhalb der Fehlergrenze des Einzelversuchs. Wir sind aber berechtigt, anzunehmen, dass sich die nicht vermeidbaren Versuchsfehler in den Durchschnittswerten einer Anzahl von Versuchen immer nach derselben Richtung ausgleichen, und also auf diese Weise die Durchschnittswerte nach einer engeren Fehlergrenze beurteilt werden müssen und viel feinere Ausschläge zur Darstellung bringen können. Anschaulich zeigt dies die Uebereinstimmung des 1. und 2. Durchschnittswertes bei grosser Schwankung der Einzelwerte.

So gewinnt die Differenz des Durchschnittsumsatzes in unserem Falle doch eine gewisse Bedeutung, zumal auch dadurch, dass, wenn wir uns aus allen verschiedenen Vergleichsarten zusammenfassend ein Urteil bilden — von ausschlaggebender Bedeutung ist hier die Beziehung auf die Körperoberfläche —, der grössere Umsatzwert noch im Bereich des Normalen, der kleinere dagegen unter dem Grenzwert des Normalen liegt. Doch wir brauchen uns gar nicht an die Voraussetzung zu binden, dass es für den Menschen eine allgemein giltige Norm des Umsatzes gäbe: auch wenn wir unseren Fall isoliert betrachten, so genügt die relative Differenz des kleineren Umsatzwertes, nur auf den grösseren als in diesem Falle normalen bezogen, um in g r ö s s e r e n Z e i t a b s c h n i t t e n e i n e b e d e u t e n d e G e w i c h t s z u n a h m e bei gleichbleibender Nahrungszufuhr zu bewirken. In den 60 Tagen, um die es sich hier handelt, entspräche ein Weniger von 11,12 ccm O_2-Verbrennung etwa einem Fettansatz von 475 g.

A u f f a l l e n d i s t e s, d a s s d a s K ö r p e r g e w i c h t n a c h d e n A n g a b e n d e r T a b e l l e k l e i n e S c h w a n k u n g e n z e i g t, d i e g e n a u m i t d e n S c h w a n k u n g e n d e r U m s a t z i n t e n s i t ä t p a r a l l e l g e h e n. Wie oben näher ausgeführt, ist ein Teil dieser Schwankungen durch äussere Einflüsse zu erklären; aber, wenn wir diese genau abwägen, so bleibt doch noch ein anders zu erklärender Rest übrig: wir sahen oben, dass am 31. 7. und am 18. 4. (Anfangsdatum) die äusseren Bedingungen, die zu einer mässigen „Faulheits“gewichtszunahme über das während der Arbeitszeit gehaltene Gewicht von 66 kg geführt hatten, sich ungefähr die Wage hielten. Sollte es nun hier nur Zufall sein, dass am

31. 7. das Gewicht um 400 g höher ist als am 18. 4.? Also gerade etwa um die Gewichtsgrösse, welche wir als Consequenz der Umsatzverminderung berechnet hatten.

C. Thyreoidinwirkung.

Wie ist nun die periodische Schwankung des Umsatzes zu erklären?

Zunächst ist sie nur als die Wirkung einer oder einiger bei der dysgenitalen Fettsucht beteiligten Drüsen mit innerer Secretion zu denken.

Nach den bisherigen Erfahrungen ist bekanntlich die Unterfunction der Hodensubstanz bzw. der Hodenzwischensubstanz wahrscheinlich auch in den Fällen, in denen eine Hypophysenveränderung nicht nachweisbar ist, erst die Folge eines primären Hypopituitarismus. Und — wenn wir hierin der Anschauung von Noordens folgen wollen — haben weder Hypophysensubstanz noch Hodenzwischensubstanz einen unmittelbaren Einfluss auf den Energiewechsel. Dieser wird vielmehr erst manifest, wenn, wahrscheinlich auf dem Umwege Hypophyse-Hodenzwischensubstanz tertiär die Tätigkeit der Schilddrüse in der Richtung einer Hypofunction geschädigt wird. Es läge daher nahe, die Schwankung des Umsatzes in unserem Falle durch eine periodische Schwankung der Schilddrüsentätigkeit zu erklären. Zwar ist es mit den bisherigen Methoden nicht möglich gewesen, das Vorkommen derartiger Schwankungen einer Drüsenfunction direct nachzuweisen; wir können aber — und hier kommt die theoretische Bedeutung des Medicamentes zur Geltung — indirect den jeweiligen Functionszustand der Schilddrüse dadurch prüfen, dass wir den Grad feststellen, in welchem der Organismus jeweilig auf Schilddrüsensubstanz reagiert.

Nach den spärlichen experimentellen Daten, die vorliegen, scheint es, dass bei Hyperfunction der Schilddrüse (Morbus Basedowii) die Verabreichung von Schilddrüsensubstanz die Umsatzhöhe wahrscheinlich gar nicht beeinflusst, (die beiden Basedow-Kranken, deren Gaswechsel von Magnus-Lewy (11) nach Thyreoidinverabreichung untersucht wurden, ergaben dies Resultat), dass bei normaler Function der Schilddrüse (hier kommen auch nicht thyreogene Fettsüchtige in Betracht) entweder gar keine oder meistens eine Wirkung mässigen Grades — ca. 15 pCt. Umsatzsteigerung — eintritt, dass dagegen bei Hypo-, Dys- und Afunction der Schilddrüse eine bedeutend höhere Umsatzsteigerung, die sich wieder graduell abstuft und bis 72 pCt. Steigerung beobachtet worden ist, bei gleicher Dosierung eintritt.

Finden wir daher in unserer Tabelle, dass einmal nach Thyreoidinverabreichung keine Reaction erfolgt, acht Wochen später aber zur Zeit eines verminderten Umsatzes eine deutliche Steigerung (18,22 pCt.) eintritt, so liegt es nahe, von dieser Coincidenz von normal hohem Umsatz und Thyreoidinunwirksamkeit einen Causalzusammenhang zu folgern in dem Sinne, dass in unserem Falle die Umsatzschwankungen zwischen normal und unternormal eine reine Function (in mathematischem Sinne) einer Schwankung der Schilddrüsentätigkeit zwischen normal und unternormal darstellt.



Tabelle V. Knabe W. R., 12 Jahre 9 Monate alt (am 18. 4. 1913

Versuchsnummer	Datum 1913	Medikation	Körpergewicht (ohne Kleider) in kg	Körperoberfläche (nach der Meeh schen Formel berechnet mit der Constante 12,312) in qcm	Reduciertes Atemvolumen pro Min. in ccm	Dasselbe pro Min. und Kilogramm Körpergewicht in ccm	Sauerstoffverbrauch pro Min. in ccm	Dasselbe pro Min. und Kilogramm Körpergewicht in ccm	Dasselbe pro Min. und Quadratmeter Körperoberfläche in ccm
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
20	18. 4.		67,4		7295	108,23	321,79	4,77	
21	23. 4.				5537	82,25	261,74	3,90	
22	25. 4.				6368	94,48	283,72	4,19	
23	27. 4.		66,5	20 209	5267	79,20	282,10	4,24	139,5
24	4. 5.				4787	71,99	238,39	3,59	117,9
25	10. 5.				4870	73,26	259,57	3,89	128,4
26	13. 5.				5408	81,25	283,92	4,26	140,4
27	14. 5.				5080	76,38	245,36	3,69	121,4
28	15. 5.				5530	83,06	274,85	4,16	135,9
29	16. 4.		65,9	20 087	5766	85,51	284,26	4,22	141,5
	Mittelwert von Vers. 23—29			*20 148*	*5244*	*78,66*	*266,92*	*4,02*	*132,1*
	16. 5.	1,5 g Leptynol							
30	18. 5.				5404	82,00	272,90	4,14	
31	20. 5.	1,5 g Leptynol			5336	80,97	265,74	4,03	
32	23. 5.	20. 5.: 0,1 g Thyreoidin	66,35		5960	89,83	276,55	4,17	
33	25. 5.	22. 5.: 0,2 g	66,65		5137	77,07	254,89	3,84	
34	27. 5.	23. 5.: 0,3 g	66,30		4840	73,00	260,38	3,93	
	3. 6.	26. 5.: 0,3 g	66,0						
	Mittelwert von Vers. 30—34			*20 148*	*5337*	*80,57*	*266,07*	*4,02*	*132,…*
	5. 7.	1,0 g Leptynol	67,0						
	7. 7.	1,0 g "	67,0						
35	9. 7.	1,0 g "	66,2		5381	81,05	247,00	3,73	
36	12. 7.	1,0 g "	66,4		5860	88,25	276,60	4,16	
37	15. 7.	—			5310	79,97	256,50	3,90	
38	17. 7. / 23. 7.	1,0 g Leptynol / 1,0 g "			5626	84,73	261,00	3,97	
39	24. 7. / 31. 7.				5404	81,39	237,80	3,58	
	Mittelwert von Vers. 35—39			*20 189*	*5516*	*83,08*	*255,80*	*3,87*	*126,7*
	31. 7.	0,2 g Thyreoidin	67,80						
	1. 8.	0,3 g "							
	2. 8.	0,3 g "							
	3. 8.	0,3 g "							
40	4. 8.		66,40	20 188	5324	80,18	302,40	4,55	149,7

Um die Beobachtung, die dieser Folgerung zu Grunde liegt, — nicht die Folgerung selbst — zu sichern, muss noch auf einige Punkte hingewiesen werden:

1. von Bergmann und Magnus-Levy haben in ihren Untersuchungen gefunden, dass die umsatzsteigernde Wirkung des Thyreoidins erst am 7. bis 10. Tag nachzuweisen wäre. Dass diese Beobachtung nicht ohne weiteres verallgemeinert werden darf, geht eclatant aus dem später zu besprechenden Fall (Kind Kl.) hervor, bei welchem 24 Stunden nach Verabreichung von 0,2 Thyreoidin eine Steigerung des Umsatzes um 33 pCt. gefunden wurde. Es entkräftigt dies den Einwand, das Fehlen jeder Reaction des Umsatzes auf die erste Thyreoidingabe bei

Grösse: 156 cm (am 18. 4. und 31. 7. gemessen).

Kohlensäure-ausscheidung pro Min. in ccm	Dasselbe pro Min. u. Kilog. Körpergewicht in ccm	Respiratorischer Quotient (gleich R.-Q.)	Ungefährer Tagesumsatz in Kalorien (1 Lit. O_2 = 4.831 Kal.)	Dasselbe pro Kilogramm Körpergewicht	Dasselbe pro Quadratmeter Körperoberfläche	Bemerkungen
11	12	13	14	15	16	17
268,69	3,98	0,835				Ad Versuch 20—22: Nachmittags 5 Uhr ohne Rücksicht auf Nahrungsaufnahme gemessene Ruhewerte. Gewöhnung an Ventilatmung.
202,21	3,00	0,773				
273,76	4,06	0,969				
225,16	3,39	0,798				Ad Versuch 23—29: Normalnüchtern-Ruhewerte, vormittags 8 Uhr aufgenommen. Durchschnittswert: Grösste Abweichung: Atemvolumen: + 9,95 pCt., — 8,72 pCt., Sauerstoffverbrauch: + 6,50 pCt., — 10,59 pCt.
196,89	2,96	0,826				
215,25	3,23	0,829				
227,68	3,43	0,802				
199,14	3,19	0,812				
222,31	3,36	0,809				Ad 16. 5.: Leptynolinjection in das Bauchfett. Nachmittags dreistündiger Spaziergang. Schlaf, Appetit unverändert. Temperatur normal.
231,58	3.51	0,834				
216,83	*3,30*	*0,816*	*1857*	*27,92*	*921,4*	
223,19	3.39	0,818				Ad Versuch 30—34: Nüchternruhewerte (vormittags 8 Uhr) während Leptynolwirkung bzw. combinierter Wirkung von Leptynol und Thyreoidin, letzteres schwach dosiert.
194,23	2,95	0,731				
200,64	3,37	0,810				Ad 20. 5.: Nachmittagsspaziergang mit Bergsteigen.
213,19	3,21	0,837				Ad 27. 5.: Kur aus äusseren Gründen abgebrochen.
191,65	2,89	0,736				
204,60	*3,16*	*0,786*	*1851*	*27,92*	*918.6*	Ad Durchschnittswert von Versuch 30—34: Grösste Abweichung des Sauerstoffverbrauchs: + 3,94 pCt., — 4,24 pCt.
223,3	3,37	0,885				Ad Versuch 35—39: Nüchternruhewerte (vormittags 8 Uhr) während Leptynolkur (6,0 g). Die ersten drei Injectionen wie oben, die drei letzten in die Glutäalgegend. Am Nachmittage jedes Injectionstages zweistündiger Spaziergang. Durchschnittswert: Grösste Abweichung des Sauerstoffverbrauchs: + 8,13 pCt., — 7,04 pCt.
229,1	3,45	0,824				
213,5	3,24	0,832				
232,9	3,54	0,892				
197,8	2,98	0,832				
219,3	*3,33*	*0,853*	*1780*	*26,56*	*881.4*	Ad Versuch 40: Nüchternruhewerte nach mittelstarker Thyreoidinkur. Steigerung des Sauerstoffverbrauchs über den Normalmittelwert: 18,22 pCt.
230,5	3,47	0,762	2104	31,68	1041,9	

unserer Versuchsperson (W. R.) rühre nur daher, dass der Zeitpunkt des Manifestwerdens nicht abgewartet worden wäre. Immerhin wurde der Umsatz bis zum 7. Tage nach der ersten Verabreichung gemessen, während beim 2. Versuch mit Thyreoidin schon am 4. Tage die erste Umsatzmessung die oben erwähnte von 28,22 pCt. Steigerung ergab.

2. Zwischen der 1. und der 2. Thyreoidinverabreichung bestehen Unterschiede in der Dosierung. Einer Menge von 0,9 g Thyreoidin in Versuch I steht in Versuch II bis zur ersten gemessenen Reaction eine Menge von 1,2 g Thyreoidin gegenüber. Weiterhin wurde das erste Mal eine steigende Dosis nur alle 2 Tage verabfolgt, das zweite Mal dagegen von vornherein die volle Dosis. Objectiv diese Differenz abzuwägen, ist



nicht möglich, aber die Beobachtung, dass extrem hohe Dosen wohl toxisch stärker wirken, aber den Umsatz nicht stärker beeinflussen können, als normal hohe Dosen, lässt uns doch dahin entscheiden, dass auch eine spärliche Dosierung während des 2. Versuches eine positive Reaction ergeben hätte.

3. Es sei nochmals betont, dass wir die Gewichtsabnahme vom 25. 5. bis 3. 6. auf äussere Ursachen zurückführen müssen und dass es nicht angängig erscheint, ohne nachweisbare Umsatzsteigerung diese Gewichtsabnahme der Thyreoidinwirkung zuzuschreiben.

D. Leptynolwirkung.

Es bleibt noch übrig, die Leptynolwirkung zu besprechen: Mit welchem Recht haben wir diese in der bisherigen Besprechung ganz vernachlässigt?

Würden wir die Tabelle betrachten, ohne die übrigen Daten zu kennen, so müssten wir bei der ersten Anwendung des Mittels (3,0 g = 75 mg $Pd(OH)_2$ während 4 Tagen) unter Berücksichtigung der folgenden 5 Tage eine Gewichtssteigerung von 750 g bei gleichbleibendem Umsatz als Wirkung des Palladiums bezeichnen.

In dem zweiten Falle (Injection von 6 g = 150 mg $Pd(OH)_2$ innerhalb von 18 Tagen) und unter Berücksichtigung von weiteren 8 Tagen nach der letzten Injection würde dann eine Gewichtszunahme von 800 g und gleichzeitig eine Herabsetzung des Umsatzes constatiert werden müssen.

Selbstverständlich liegt es uns fern, eine derartige Wirkung vertreten zu wollen. Aber es dürfte einleuchten, dass wir in unserem Falle berechtigt waren, die Wirkung des Leptynols combiniert mit Muskelarbeit, aber ohne Diätbeschränkung gleich Null zu setzen.

3. Fall. (Kind Kl.)

A. Krankengeschichte. (30. 12. 13.)

Patient: Kl., Schülerin, 13 Jahre alt.

Diagnose: Thyreogene Fettsucht, symmetrische Speicheldrüsenschwellung, geringe Vergrösserung der Tränendrüsen.

Anamnese: Als kleines Kind Diphtherie und Masern, vor 2 Jahren Scharlach. Patientin, die bis dahin mager war, wurde seit der Zeit zusehends dicker. Schmerzen sind nicht aufgetreten. Im 11. Jahre zweimal menstruiert, seitdem nicht wieder.

Heredität: Patientin ist sechstes Kind. Eltern, besonders Mutter, sollen sehr dick sein. 4 Geschwister; 2 gestorben, 2 gleichfalls dick. Auch Grosseltern mütterlicherseits sollen dick sein.

Status praesens: Körpergrösse 151 cm, Gewicht 69 kg, Halsumfang 35 cm, Brustumfang 95 cm, Abdomen (Umfang in Nabelhöhe) 101 cm, Taille 81 cm, Schädel: Circumferentia submento-occipitalis 53 cm, Biceps: rechts 36 cm, links 36 cm, Unterarm: maximal: rechts $25^1/_2$ cm, links 25 cm, Oberschenkel, Mitte (zur Patella und Spina iliaca) rechts 58 cm, links $57^1/_2$ cm, Unterschenkel: maximal: rechts $34^1/_2$ cm, links $34^1/_2$ cm.

Für sein Alter gut entwickeltes, ziemlich muskulöses, auffallend fettes Kind (Mädchen). An Wangen, Brüsten, Oberarmen, Oberschenkeln, Bauch und namentlich in der Glutäalregion ausgedehnte Fettablagerungen, bläuliche Färbung der Haut in der Glutäal- und Oberschenkelgegend. Unterarm und Unterschenkel weniger befallen. Nirgends erhebliche Drüsenschwellung. Thyreoidea fühlbar, nicht abnorm gross.



Gebiss gut ausgebildet. Lungen-Lebergrenze: 6. Rippe; verschiebbar. Keine Dämpfung, überall Vesikuläratmen. Herz nicht verbreitert. Töne rein.

Puls: 88, regelmässig.

Abdomen: sehr fettreich, unterer Leberrand schlägt bei Inspiration an, Milz nicht fühlbar, nirgends Druckempfindlichkeit.

Nervensystem: keine auffallende Störung. Augen frei. Patellar- und Pupillarreflexe normal.

Die Röntgenuntersuchung des Schädels ergibt normale Verhältnisse an der Basis. Thymusvergrösserung röntgenologisch nicht nachweisbar.

Blutbild:

Vor der Behandlung:		Nach 10tägiger Thyreoidinbehandlung (0,2 g pro die):	
Erythrocyten	4550000	Erythrocyten	4140000
Leukocyten	10800	Leukocyten	9700
Hämoglobin	75 pCt.	Hämoglobin	75 pCt.
Neutrophile polynucleäre	46 „	Neutrophile polynucleäre	70 „
Lymphocyten	39 „	Lymphocyten	23 „
Grosse Lymphocyten	5,2 „	Grosse Lymphocyten	2,7 „
Grosse mononucleäre	6,1 „	Grosse mononucleäre	3,2 „
Eosinophile	2,3 „	Eosinophile	0,7 „
Mastzellen	1,4 „	Mastzellen	0,5 „

Nebenbei interessant ist in diesem Falle, wie das Blutbild — die Lymphocytose ist als Teilerscheinung eines Status lymphaticus aufzufassen — unter dem Einfluss der Schilddrüsensubstanz normal wird. Bemerkenswert sind auch hier, wie im vorigen Falle, die hereditären Verhältnisse. Der Fettverteilungstypus weist auf eine endogene Form der Fettsucht hin. Die klinische Diagnose näher zu präcisieren ist nicht möglich. Zwar lässt sich die symmetrische Speicheldrüsenschwellung nach der Beobachtung von Mohr (6) als compensierende Hypertrophie bei primärer functioneller Schädigung der Keimdrüsen deuten; doch wird diese Vermutung beim Fehlen eines pathologischen Genitalbefundes klinisch nicht weiter gestützt. Auch bei Hypophyse, Thymus und Schilddrüse ist klinisch ein abnormer Befund nicht vorhanden. In höherem Grade also wie bei den vorigen Fällen ist hier der Einfluss des Medicamentes von diagnostischer Bedeutung.

Die Prüfung der Reaction auf Thyreoidin gab denn auch eine sichere Aufklärung und bewies (dies sei hier vorweggenommen) die exquisit thyreogene Natur dieses Falles. Zu erwähnen ist noch, dass auch in diesem Falle während der Thyreoidinbehandlung keinerlei Aenderung der Diät vorgenommen wurde.

B. Der Grundumsatz.

Die Betrachtung der Tabelle VI ergibt Folgendes: Analog zum vorigen Fall wird wiederum der respiratorische Quotient durch Thyreoidinbehandlung nicht beeinflusst. Er ist — wohl nur eine individuelle Eigentümlichkeit — um einige Hundertstel niedriger als im vorigen Fall. Zur Beurteilung des Umsatzes in seiner Stellung zur Norm wird hier in derselben Weise vorgegangen wie beim vorigen Fall. Wie aus der Normaltabelle für Kinder hervorgeht, sind die Differenzen des Umsatzes beider Geschlechter voneinander in diesem Alter nicht grösser als Normal-

Tabelle VI. Mädchen K…

Versuchsnummer	Datum 1912	Medikation	Körpergewicht (ohne Kleider) in kg	Körperoberfläche (nach der Meeh'schen Formel berechnet, mit der Constante 12,132) in qcm	Reduciertes Atemvolumen pro Min. in ccm	Dasselbe pro Min. u. Kilog. Körpergewicht in ccm	Sauerstoffverbrauch pro Min. in ccm	Dasselbe pro Min. u. Kilog. Körpergewicht in ccm	Dasselbe pro Min und qcm Körperoberfläche in ccm
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
58	30. 10.		69,000	20 697	3799	55,06	206,6	2,99	99,82
59	31. 10.				3557	51,55	172,2	2,40	83,20
60	1. 11.				3557	51,84	184,2	2,67	89,00
61	9. 11.		69,000		3631	52,62	170,7	2,48	82,48
	Mittelwert von Vers. 59—61:				*3582*	*52,00*	*175,7*	*2,55*	*84,8*[illegible]
	9. 11.	0,2 g Thyreoidin							
62	10. 11.	0,2 g „			4912	71,35	231,3	3,35	111,76
	11. 11.	0,2 g „							
63	12. 11.	0,2 g „	(68,000)	20 511	4985	73,31	224,3	3,25	109,35
64	13. 11	0,2 g „			5379	79,69	264,6	3,92	129,00
65	14. 11.	0,2 g „	67,000	20 310	4193	62,58	207,1	3,09	101,97
	Mittelwert von Vers. 62—65:				*4867*	*71,73*	*231,8*	*3,40*	*113,02*

differenzen innerhalb desselben Geschlechtes. Nach übereinstimmender Körpergrösse wählen wir zum Vergleich: Mädchen Nr. 8 und 9 und Knaben Nr. 11, 12, 13, 14 der Tabelle. In der Vergleichung halten wir uns an die im Fall W. R. eingeschlagene Reihenfolge:

1. Vergleich des ganzen Minutenumsatzes mit Abzug von 20 pCt.:

Kind Kl.:	normal:
140,6 ccm O_2	194,4 ccm O_2 (minimal)
	220,4 „ „ (maximal)

Abweichung vom Normalminimum = 27,7 pCt.

2. Vergleich des Minutenumsatzes pro Kilogramm Körpergewicht:

Kind Kl.:	normal:
2,55 ccm O_2	4,91 ccm O_2 (minimal)
	5,13 „ „ (maximal)

3. Vergleich der nach Relation reducierten Tageskalorienzahl pro Quadratmeter Körperoberfläche mit den Normalwerten für Erwachsene (die Relationszahl schwankt zwischen 113 und 130):

Kind Kl.:	normal:
minimal: 493,9 Kalorien (reduciert)	minimal: 710 Kalorien
maximal: 522,1 „ „	maximal: 893 „

Abweichung des Maximalwertes vom Normalminimum = 26,5 pCt.

4. Vergleich des nach Relation reducierten Minutenumsatzes pro Kilogramm Körpergewicht mit dem Normalwert für Erwachsene (die Relationszahl schwankt zwischen 130 und 150):

Kind Kl.:	normal:
minimal: 1,79 ccm O_2	minimal: 2,76 ccm O_2
maximal: 1,96 „ „	maximal: 4,53 „ „

Abweichung des Maximalwertes vom normalen Minimalwert = 29,0 pCt.



3 Jahre alt. Grösse 151 cm.

Kohlensäureausscheidung pro Min. in ccm	Dasselbe pro Min. u. Kilog. Körpergewicht in ccm	Respiratorischer Quotient (gleich R.-Q.)	Bemerkungen
11	12	13	14
158,4	2,30	0,766	Ad Versuch 58: Gewöhnung an die Ventilatmung. Daher naturgemäss alle Werte zu hoch. Alle Versuche sind Normalnüchternruhewerte, während der Zeit vormittags 10—11 Uhr aufgenommen.
131,6	1,91	0,764	
142,4	2,06	0,773	
138,0	2,00	0,808	Ad Durchschnittswert von 59—61: Grösste Abweichung des O_2-Verbrauchs: +2,85 pCt., —4,84 pCt. Berechneter durchschnittlicher Tagesgrundumsatz (1 Liter O_2 = 4.831 Kalorien): 1222 Kalorien. Dasselbe pro Kilogramm Körpergewicht: 17,71 Kalorien, dasselbe pro Quadratmeter Oberfläche: 590 Kalorien.
137,3	*1,99*	*0,782*	
177,3	2,57	0,767	
196,5	2,89	0,876	Ad Versuch 62: Interessant ist, dass die Wirkung der Arznei schon am zweiten Tage manifest wird. Steigerung des durchschnittlichen Grundumsatzes: 33,2 pCt., berechneter durchschnittlicher Tagesumsatz: 1613 Kalorien, dasselbe pro Kilogramm Körpergewicht: 24,07 Kalorien, dasselbe pro Quadratmeter Oberfläche: 794 Kalorien.
206,6	3,08	0,780	
158,5	2,36	0,765	
184,7	*2,73*	*0,797*	

Der Normalvergleichswert unter 3. und 4. ist entsprechend der Normaltabelle nur von männlichen Individuen genommen; da aber der auf Quadratmeter Oberfläche bzw. Kilogramm Körpergewicht bezogene Umsatz der weiblichen Erwachsenen im Durchschnitt um etwa 10 pCt. höher ist als der der männlichen, so ist die procentuale Spannung in Wirklichkeit noch etwas grösser.

Dieses Ergebnis bedarf keiner weiteren Erklärung. Es beweist eine Herabsetzung des Umsatzes, die sich auch von der schärfsten Kritik nicht abstreiten lässt. Eingeordnet in die von Noordensche Tabelle des Umsatzes Fettsüchtiger würde sie den tiefsten bisher mit dieser Methodik beobachteten Wert darstellen (vgl. Tabelle II).

C. Thyreoidinwirkung.

Die Reaction auf Schilddrüsensubstanz äussert sich in einer Steigerung des Grundumsatzes von 33,2 pCt. Diese Steigerung würde in 6 Tagen die Verbrennung von knapp 250 g Körperfett bei gleichbleibender Nahrung bewirken können. Es wurde dagegen ein Gewichtsverlust von 2,0 kg beobachtet.

Es liegt kein Grund vor, diesen durch negative Wasserbilanz allein erklären zu wollen. Es zeigt sich vielmehr nach unserer Meinung hier eine Lücke der bisherigen Beobachtungen der Schilddrüsenwirkungen: Es ist von vornherein durchaus nicht von der Hand zu weisen, dass, analog der Steigerung des Grundumsatzes, auch die Steigerung des Umsatzes nach Nahrungszufuhr (insbesondere die specifisch-dynamische Componente) erhöht oder der Nutzeffect bei Muskelarbeit erniedrigt würde. Exacte Untersuchungen über beide Möglichkeiten liegen bisher nicht vor (mit Ausnahme der Beobachtung von Jaquet und Svenson, welche bei zwei Fettleibigen nach Thyreoidingabe keine Steigerung des Grund-



umsatzes, dagegen eine solche des Umsatzes nach Mahlzeit nachweisen konnten). Beim Morbus Basedowii konnte Magnus-Levy (11) in zu diesem Zweck angestellten Untersuchungen des Gaswechsels nach Nahrungsaufnahme kein vom Normalen abweichendes Resultat beobachten.

Eine Verschlechterung des Nutzeffectes bei Muskelarbeit dürfte von vornherein nicht gänzlich durch eine nervös bedingte motorische Unruhe zu erklären sein, analog dem Morbus Basedowii.

Bemerkenswert ist die schon oben berührte Tatsache des momentanen Anstieges zugleich auf eine Höhe, die der dann eingehaltenen Durchschnittssteigerung schon sehr nahe kommt.

Während der Schilddrüsenbehandlung beobachten wir ohne äusseren Grund (bei vorsätzlicher Muskelruhe) beträchtliche Schwankungen des gesteigerten Umsatzes. Diese bilden vielleicht ein Analogon zu der Beobachtung Steyrers (18), der bei Morbus Basedowii grosse tägliche Schwankungen des Grundumsatzes parallelgehend mit Schwankungen der nervösen Erscheinungen fand. (Ebenfalls bei vorsätzlicher Muskelruhe.) Ob der Grund zu diesem Verhalten in einer Tonusänderung auch des entspannten Muskels liegt, ist nicht erwiesen. Gegen eine solche Beeinflussung des Grundumsatzes durch Muskeltonus sprechen die mit der Zuntzschen Methode an Nervenkranken angestellten Untersuchungen.

Zum Schluss sei dieser Fall noch kurz dem vorhergehenden gegenübergestellt.

Beide Fälle stimmen in allen zu einem directen Vergleich erforderlichen Dimensionen (Gewicht, Grösse, Körperoberfläche, Alter) so gut zusammen, dass sie fast mit demselben Rechte wie zwei verschiedene Zustände eines Individuums miteinander verglichen werden können.

Trotzdem besteht ein Unterschied in der Umsatzintensität, der sich in dem Verhältnis

ca. 1,58 (W. R.) : 1,00 Kalorien

ausdrückt. Dieses Verhältnis scheint auf eine gewisse gesetzmässige Beziehung zwischen Umsatzhöhe und Thyreoidinempfindlichkeit (bzw. Schilddrüsentätigkeit) hinzuweisen. Nicht nur, wie wir sie weiter oben folgerten, für verschiedene Zustände eines Individuums, sondern auch allgemeingiltig unter Einbeziehung verschiedener Individuen. Es trifft schematisch zusammen:

	Umsatz:	und Thyreoidin-reaction:	daraus zu folgernder Grad der Schilddrüsentätigkeit:
W. R. Serie I u. II	1. noch normal	fehlt	nicht herabgesetzt
W. R. Serie III .	2. wenig unternormal	mässige Reaction	mässig herabgesetzt
Kl.	3. bedeutend unternormal	starke Reaction	stark herabgesetzt

Allgemein liesse sich hieraus formulieren:

Die absolute Höhe des Grundumsatzes ist eine directe Function der Intensität der Schilddrüsentätigkeit und bestimmt im voraus die Grösse der Thyreoidinempfindlichkeit.

4. Fall. (A. M.)

Hauptsächlich um die Erfahrung über die Wirkung des Leptynols noch weiter auszudehnen, wurde folgender Fall von exogener Fettsucht zunächst auf seine Reaction auf Leptynol, sodann zum Vergleich auf seine Reaction auf Thyreoidin untersucht.

A. Krankengeschichte. (15. 9. 15).

Patient: A. M., Medicinalpraktikant, 32 Jahre alt.

Diagnose: Exogene Fettsucht geringen Grades.

Anamnese: Neigt seit Beginn seines Studiums zur Korpulenz. Nicht übermässiger Esser. Frühere Krankheiten: Masern, Scharlach mit Nephritis, vor 2 Jahren Pleuritis exsudativa sinistra. Potus und Nikotinabusus negiert, ebenso sexuelle Infektion.

Heredität: Nichts Besonderes.

Status praesens: Körpergrösse 167 cm, Körpergewicht (ohne Kleider) 79,65 kg, Halsumfang 40 cm, mittlerer Brustumfang 99 cm, Abdomen (Umfang in Nabelhöhe) 108 cm, Taille 94 cm, Oberarm: Mitte rechts 31 cm, links 30 cm, Unterarm: grösster Umfang rechts 28, links 27 cm, Oberschenkel (Mitte) 52 cm, Unterschenkel (grösster Umfang) 39 cm.

Untersetzter, kräftiger Patient mit gutentwickelter Muskulatur, überall gute Fettpolster, insbesondere an Nacken, Schultern, sowie den Bauchdecken.

Rachenring: Leicht gerötet, Pharyngitis granularis; keine Halslymphdrüsenschwellung, Schilddrüse eben zu fühlen; Lungen o. B., Herz o. B., Puls nicht gespannt, regelmässig, langsam.

Urin: Kein Eiweiss, kein Zucker.

Nervensystem: Ohne grobe Störung.

Es ist dies ein leichter Fall von exogener, wahrscheinlich Mastfettsucht ohne Complicationen. Es wurde keine Diätvorschrift gegeben. Das Körpergewicht zeigt während der Untersuchung, weit mehr als bei den anderen Fällen, individuell bedingte Schwankungen von Tag zu Tag bis zu 1000 g, welche das wahre Bild der Gewichtsschwankungen etwas verschleiern, aber grössere Ausschläge doch annähernd bestimmen lassen.

B. Leptynolwirkung.

Das Gewicht bleibt während der Beschickung des Körpers mit Leptynol auf seiner Höhe. Ein Einfluss auf die O_2-Zehrung ist weder im Einzelnen nach jeder Injection noch im allgemeinen nach dem Durchschnittswert zu erkennen. In diesem Falle einer Versuchsperson mit geschärfter Selbstbeobachtung sei noch auf die sonstige Wirkung des Leptynols eingegangen: Euphorie und Verminderung der Appetenz wurde niemals beobachtet. Nach der 2. Injection trat am Abend vorübergehend geringe Temperaturerhöhung auf, bei der aber eine andere Ursache als das Leptynol nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte. Sie wiederholte sich nicht.

C. Der Grundumsatz.

Wir können auch hier die Werte der Leptynolversuchsserie als Normalwerte ansehen und legen zweckmässig, ähnlich wie in den anderen Fällen, nicht die naturgemäss noch etwas zu hohen Durchschnittswerte der Versuche 41—43 (Tabelle VII), sondern den der Versuche 44—49 der Betrachtung des Grundumsatzes zugrunde.



Tabelle VII. Herr A. M.

Versuchsnummer	Datum 1913	Medikation	Körpergewicht (ohne Kleider) in kg	Körperoberfläche (nach der Meeh'schen Formel berechnet, mit der Constante 12,312) in qcm	Reduciertes Atemvolumen pro Minute in ccm	Dasselbe pro Minute und kg Körpergewicht in ccm	Sauerstoffverbrauch pro Min. in ccm	Dasselbe pro Minute und kg Körpergewicht in ccm	Dasselbe pro Minute und qm Körperoberfläche in ccm
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
41	25. 6.		78,9	22 650	6980	88,47	306,4	3,88	135,28
42	28. 6.				7125	90,30	296,4	3,76	130,87
43	30. 6.				7209	91,37	312,9	3,87	138,15
	Mittelwert v. Vers. 41—43:				*7105*	*90,05*	*305,2*	*3,87*	*134,77*
	30. 6.	2 g Leptynol							
44	1. 7.	2 g "	79,65	22 793	7472	93,81	304,1	3,82	132,42
45	2. 7.		79,15	22 696	6414	81,04	275,2	3,48	121,25
46	3. 7.		80,15	22 887	6915	86,28	312,6	3,90	136,58
	4. 7.	2 g "	79,65						
47	5. 7.		80,40	22 935	6652	82,74	286,0	3,56	121,86
48	7. 7.		79,05	22 678	6338	80,18	307,4	3,89	135,55
	9. 7.		79,00						
49	10. 7.	2 g "	78,55	22 582	6181	78,69	299,2	3,81	132,49
50	11. 7.		78,75		4925 [2])	62,54	234,0 [2])	2,97 [2])	
	12. 7.		79,75						
	Mittelwert v. Vers. 44—49:				*6662*	*83,79*	*297,4*	*3,74*	*130,03*
	15. 7.	3 Tabl. Degrasin	79,35						
	16. 7.	4 " "	79,15						
	17. 7.	5 " "	79,05						
	18. 7.	6 " "	79.55						
	19. 7.	6 " "	79,35						
	20. 7.	6 " "	78,15						
	21. 7.	6 " "	79,25						
	22. 7.	6 " "	79,15						
	23. 7.	5 " "	78,15						
	24. 7.	—	79,35						
51	25. 7.	—	78,85	22 639	7394	93,77	334,2	4,24	147,62
52	28. 7.	—			7830	99,30	361,0	4,58	159,46
	29. 7.	0,2 g Thyreoidin	79,5						
	30. 7.	0,3 g "							
	31. 7.	0,4 g "	78,75						
	1. 8.	0,5 g "	79,15						
	2. 8.	0,5 g "	78,15						
	3. 8.	0,5 g "	77,75						
	4. 8.	0,4 g "	77,65						
53	5. 8.	—	77,65	22 409	7402	95,33	345,7	4,35	154,27
	Mittelwert v. Vers. 51—53:				*7542*	*96,13*	*347,0*	*4,39*	*153,78*
54	22. 9.		77,65	22 409	6769	82,05	317,4	3,85	141,64
55	22. 9.	Muskelarbeit			11514	139,57	651,7	7,89	
56	23. 9.	0,4 g Thyreoidin	78,65	22 601	7258	86,92	327,3	3,92	144,82
57	23. 9.	Muskelarbeit 0,4 g Thyreoidin			11080	132,70	577,3	6,91	
	24. 9.	0,4 g "							
	26. 9.	—	77,65						
	29. 9.	—	78,15						

Nr. 10 und 11 der Magnus-Levyschen Normaltabelle haben dieselbe Grösse (167 cm, Gewicht 67,5 kg), gestatten also einen directen Vergleich. Der Minutenumsatz unseres Falles (297,4 ccm O_2) mit Abzug von 20 pCt. = 237,9 ccm O_2 ist etwas höher als der Normalwert 231,3 ccm O_2.



32 Jahre alt. Grösse 167 cm.

Kohlensäure-ausscheidung pro Min. in ccm	Dasselbe pro Minute und kg Körpergewicht in ccm	Respiratorischer Quotient (gleich R.-Q.)
11	12	13
254,8	3,23	0,831
247,9	3,14	0,836
253,8	3,22	0,811
252,2	*3,20*	*0,826*
273,4 [1]	3,43 [1]	0,897
235,4	2,97	0,856
260,7	3,26	0,834
236,8	2,95	0,828
242,1	3,05	0,788
239,0	3,04	0,890
194,6	2,46	0,831
247,9	*3,12*	*0,834*
279,5	3,55	0,836
285,0	3,61	0,790
261,6	3,37	0,844
275,4	*3,51*	*0,823*
265,1	3,21	0,834
557,3	6,76	0,855
264,2	3,16	0,807
888,6	5,85	0,846

Bemerkungen (14)

Ad Versuch 41—43: Normalnüchternruhewerte, sämtlich morgens 8 Uhr aufgenommen.
Mittelwert: Grösste Abweichung des Atemvolumens . . + 1,46 pCt., — 1,76 pCt.
Grösste Abweichung des O_2-Verbrauchs . . + 2,52 pCt., — 2,88 pCt.
Berechneter Durchschnittstagesumsatz (1 l $O_2 = 4{,}831$ Kal.) 2122 Kal.,
dasselbe pro kg Körpergewicht . . . . 26,89 Kal.,
dasselbe pro qm Oberfläche . . . . . 936,8 Kal.

Ad 30. 6.: Leptynolinjection in das Glutäalfettpolster (ebenso alle weiteren Injectionen). Nachmittags $2^1/_2$stündiger Spaziergang.

Ad 1. 7.: Nachmittags $2^1/_2$stündiger Spaziergang. Abends: Temperatur 38,7. Kopfschmerzen, Mattigkeit. (Allerdings wurde die Temperatur gemessen gleich nach Körperanstrengung.)

Ad Versuch 44 [1]): Vorversuch nur von 7 Minuten Dauer; daher Atmung noch zu gross. CO_2-Werte etwas zu hoch.

Ad 4. 7.: Nachmittags längerer Spaziergang.

Ad 10. 7.: Nachmittags längerer Spaziergang.

Versuch 44—50: Nüchternruhewerte während der Leptynolkur, sämtlich morgens 8 Uhr aufgenommen.

Ad Versuch 50 [2]): Pleuritische Schmerzen, Atmung daher beeinträchtigt. Der Versuch findet keine Berücksichtigung.

Mittelwert 44—49: Grösste Abweichung des O_2-Verbrauchs + 5,11 pCt., — 7,46 pCt.
Durchschnittstagesumsatz (berechnet) . . . 2096 Kal.,
dasselbe pro kg Körpergewicht . . . . . . 26,22 Kal.,
dasselbe pro qm Oberfläche . . . . 913,8 Kal.

Vom 15.—25. 7.: Täglich ausserordentliche Zufuhr von 2 Litern Milch ist bei dem Fehlen der Gewichtsabnahme zu berücksichtigen.

Ad Versuch 51—53: Nüchternruhewerte während starker Degrasin- bzw. Thyreoidinkur, sämtlich morgens 8 Uhr aufgenommen. Gewichtsabnahme innerhalb einer Woche 1,850 g.
Mittelwert: Procentuale Steigerung des O_2-Verbrauchs: 13,66 pCt.

Ad Versuch 54: Grundumsatz zum anschliessenden Arbeitsversuch.

Ad Versuch 55: Arbeitsversuch.

Ad Versuch 56: Grundumsatz zum anschliessenden Arbeitsversuch.

Ad Versuch 57: Arbeitsversuch.

Ad 24. 9.: Patient bekommt starkes Herzklopfen und Mattigkeitsgefühl. Puls in der Ruhe 120. Infolgedessen Thyreoidinbehandlung abgebrochen, weitere Versuche aufgegeben.

Ebenso ergibt sich bei Vergleichung der Tageskalorienzahl pro Quadratmeter Körperoberfläche, dass der entsprechende Wert unseres Falles — 913,8 Kalorien — unbedeutend grösser ist, als der grösste Wert der Normaltabelle (893 Kalorien). Alle Beziehungen auf Kilogramm Körper-

gewicht, wie das in der Natur der Sache liegt, geben günstigere Werte. Wir haben es also hier mit einem Grundumsatz zu tun, der an der oberen Grenze des Normalen liegt.

D. Thyreoidinwirkung.

Lässt sich die oben abstrahierte Beziehung zwischen Umsatzhöhe und Thyreoidinreaction auch auf das Normalgebiet verallgemeinern, so hätten wir hier eine geringe Reaction des Umsatzes auf Thyreoidin zu erwarten.

Was den Gewichtsverlust anbelangt, so finden wir diese Voraussage bestätigt: Trotz Maximalhöhe der Dosen in den ersten beiden Wochen kein Gewichtsverlust, in der dritten Woche ein Gewichtsverlust von ungefähr 1 kg.

Weniger gut bestätigt unsere Erwartung der Grundumsatz, welcher — nach 10 Tagen zum ersten Mal gemessen — eine Steigerung von 13,66 pCt. zeigt. Immerhin ist diese Reaction einer über 3 Wochen ausgedehnten so hohen Dosierung als Unterdurchschnittswirkung beim Normalmenschen zu beurteilen, und würde sich als solche doch ungezwungen dem obigen Schema eingliedern.

Im übrigen sind wieder die charakteristischen Schwankungen zwischen den einzelnen Steigerungswerten zu beobachten. Beachtenswert ist endlich, dass nach 17 thyreoidinfreien Tagen noch eine über der Fehlergrenze liegende Steigerung des Umsatzes vorhanden ist. Auffallend und wohl mit den in den übrigen Fällen gemachten Beobachtungen im Einklang stehend ist die Tatsache (auf die weiter unten noch näher eingegangen wird), dass gerade in diesem Falle — der hohe an der Grenze des Normalen stehende Umsatz liess eine Prädisposition nach der Basedow-Richtung vermuten — trotz (nach unserer Auffassung müsste es heissen: wegen) einer ziemlich geringen Reaction des Umsatzes auffallend früh Symptome des Thyreoidismus (also durch die toxischwirkende Componente, nicht durch die umsatzsteigernde bedingt) auftraten.

E. Arbeitsversuche.

Zwei Arbeitsversuche wurden bei Fall A. M. in etwas anderer Weise als bei Fall Or. folgendermassen ausgeführt: Patient lag in derselben Weise wie beim vorhergehenden Ruheversuch in horizontaler Lage. Er hob dann in gleichmässig, ruhiger Bewegung mit beiden Händen ein Eisengewichtsstück aus dem Niveau seiner Lage bis zur verticalen Streckstellung seiner beiden Arme. Im Moment der erreichten höchsten Hubhöhe, möglichst ohne dass eine Pause dazwischen lag, in der das Gewicht mit gestreckten Armen ruhig gehalten werden musste, wurde ihm dieses von einer beistehenden Person abgenommen. Sodann liess er die Arme ganz schlaff, möglichst ohne jede Muskelanspannung, in die Anfangslage zurückfallen, um das Gewicht zum zweiten Hube von der beistehenden Person wieder anzunehmen. Diese Methode hat vor der Ergostatenmethode den Vorteil 1. der directen absolut sicheren Dosierung der geleisteten Arbeit, 2. der besseren Entspannung aller nicht arbeitenden Muskeln, 3. der besseren Ausschaltung jeder nicht in Arbeit sich um-



setzenden Nebenbewegung; 4. das Fortfallen der Notwendigkeit einer langen Vorübung wegen der Einfachheit dieser Bewegungen; 5. das Beibehalten derselben Lage während des vorhergehenden Ruheversuches und des nachfolgenden Arbeitsversuches.

Das gehobene Gewicht betrug 10 kg. Die Hubhöhe wurde zu 46 cm gemessen. Zu der hierdurch gemessenen Arbeit muss noch diejenige Arbeit hinzuaddiert werden, die erforderlich ist, um die Arme ohne Gewicht zu heben. Als Armgewicht wird auf Grund der Messungen von Harlass, Braune und Fischer für den normalen Erwachsenen 6,2 pCt. des Körpergewichts angegeben [Gegenbauer-Fürbringer, Lehrbuch der Anatomie (22)]. Diese Zahl braucht in unserem Fall, in dem das geringe Mehrfett ziemlich gleichmässig auf alle Körperteile verteilt, nicht geändert zu werden. Um die Hubhöhe zu finden, denken wir uns das Armgewicht in den Schwerpunkt des Armes verlegt. Es dürfte wohl die Annahme, dass sich das Gewicht ziemlich gleichmässig auf die einzelnen Partieen des Ober- und Unterarmes verteilt, also der Schwerpunkt des ganzen Armes etwa im Niveau der halben Hubhöhe liegt, keinen zu grossen Fehler enthalten, zumal wenn wir in Erwägung ziehen, dass das Gewichtsstück auf den Handballen aufruht, also die Hände die Hubhöhe nicht mehr beeinflussen, das Gewicht der Hände sich aber zu den distalen an sich etwas leichteren Hälften der Arme hinzuaddiert.

Körpergewicht (bekleidet): 83,0 kg. Demnach Gewicht beider Arme 12,4 pCt. = 10,3 kg. Halbe Hubhöhe = 23 cm.

Arbeit eines Hubes durch Armgewicht verursacht . .	2,37 mkg
" " " " 10 kg Gewicht " . .	4,60 "
Gesamtarbeit eines Hubes . .	6,97 mkg

Arbeitsversuch I: Versuchsdauer 13 Minuten, und zwar wurden während der ersten 11 Minuten 221 Hübe in gleichmässigem Tempo ausgeführt, die darauffolgenden 2 Minuten noch als Periode der Nachwirkung der Arbeit mit Körperruhe in den Versuch einbezogen. Zwischen vorhergehendem Ruheversuch und Arbeitsversuch wurde die Ventilatmung nicht abgesetzt, daher erübrigt sich die Einschaltung einer neuen Vorperiode zur Atemeinstellung.

Geleistete Arbeit: 6,97 × 221 = 1540,37 mkg.

Sauerstoffmehrverbrauch (cf. Tab. VII, Versuch 54 u. 55) pro Minute 334,3 ccm O_2, Gesamtsauerstoffmehrverbrauch: 4346 ccm O_2, R.-Q. = 0,855; demnach entspricht:

1 Liter O_2	maximal:	4,868 Kalorien
	minimal:	4,623 "
4346 ccm O_2	maximal:	21,156 Kalorien
	minimal:	20,091 "
1 mkg Arbeit verbraucht also:		0,01374 Kalorien maximal
1 " " " "		0,01304 " minimal.

Nutzeffect: 17,13 pCt. maximal / " 18,04 " minimal } Mittel: 17,6 pCt.

Arbeitsversuch II wurde in derselben Weise ausgeführt. Versuchsdauer: 16 Minuten, davon 4 Minuten Nachperiode. Arbeitsleistung: 220 Hübe. Am Tage vorher war 0,4 g Thyreoidin genommen worden.



Geleistete Arbeit: 15,334 mkg.

Sauerstoffmehrverbrauch (cf. Tab. VII, Vers. 56 u. 57) pro Minute: 250,0 ccm O_2, Gesamtsauerstoffmehrverbrauch: 4000 ccm O_2, R.-Q. = 0,846; demnach entspricht:

1 Liter O_2	maximal:	4,857 Kalorien
	minimal:	4,587 „
4000 ccm O_2	maximal:	19,428 Kalorien
	minimal:	18,348 „

1 mkg Arbeit verbraucht also: 0,01267 Kalorien maximal
1 „ „ „ „ 0,01198 „ minimal.

Nutzeffect: 18,57 pCt. maximal
„ 19,66 „ minimal } Mittel: 19,1 pCt.

Wir finden also mit dieser Versuchsmethode Werte, die zwar etwas grösser als die oben erwähnten Katzensteinschen Zahlen sind, allerdings die optimalen Werte für die obere Extremität von 23—25 pCt. (Heinemann). Mag das nun seine Ursache darin haben, dass doch auch bei dieser Versuchsanordnung Extramuskelleistungen (Fixation des Thorax) und des Schultergürtels, vor allen Dingen Spannung der Bauchpresse, nicht ganz zu umgehen sind, andererseits die Antagonistenspannung bei geringer Uebung doch auch hier mehr, als wir zu Beginn annahmen, ins Gewicht fällt, so ist diese Differenz für unsere Fragen nicht von ausschlaggebendem Interesse. Es sei nur constatiert, dass auch bei dieser Versuchsperson eine Vergrösserung des Nutzeffectes gegenüber dem Normalen nicht zu beobachten war.

Vergleichen wir beide Versuche gegeneinander! Hier müssen wir vorausschicken, dass der zu Versuch 2 gehörige Grundumsatzsauerstoffverbrauch (wohl schon als Wirkung der 0,4 g Thyreoidin) gegen den von Versuch 1 um 10 ccm pro Minute erhöht ist (vgl. Tab. VII, Vers. 54 und 56).

Wie es die Regel ist, finden wir in beiden Arbeitsversuchen den R.-Q. gegen den Ruhewert erhöht (CO_2-Ueberschwemmung des Blutes). Die Werte der beiden Versuche selbst (Mittelwert von Versuch 2 um 1,5 pCt. grösser als der von Versuch 1) stimmen gut überein und lassen keine Steigerung des Arbeitsstoffwechsels in Versuch 2 erkennen. Dies ist allerdings einen Tag nach Beginn der Thyreoidinkur von keiner ausschlaggebenden Bedeutung.

Vielmehr war folgende weitere Versuchsfolge geplant worden: Die Versuchsperson, die in einer früheren Versuchsreihe mässig stark auf Thyreoidintabletten reagiert, und diese bis zu einer Tagesdosis von 0,5 g ohne jede Nebenerscheinung vertragen hatte, sollte sich nunmehr nach einem Zwischenraum, während dessen allerdings, wie aus Tab. VII, Vers. 54 hervorgeht, der Ruheumsatz noch nicht wieder gänzlich auf seinen Normalwert zurückgegangen war, in möglichst raschsteigender Dosis (bis zu 0,6 g pro die) einer etwa 7—10 Tage dauernden neuen Thyreoidinkur unterziehen. Am Anfang dieser Periode stehen unsere beiden Arbeitsversuche. Am Ende der Periode sollten zwei weitere Arbeitsversuche ausgeführt werden, um in analoger Fragestellung, wie bei Arbeitsversuch 1 und 2 (Fall Or.) für das Leptynol, hier zu sehen, inwieweit durch Thyreoidin

bei sicher gesteigertem Ruhestoffwechsel der Arbeitsstoffwechsel beeinflusst würde.

Leider konnte der Plan nicht ausgeführt werden; denn es stellten sich bei der Versuchsperson am dritten Tage (nach 0,4 + 0,6 + 0,4 g Thyreoidinverabreichung) Herzbeschwerden ein, die sich in ziemlich erheblicher Mattigkeit, starkem subjectivem Herzklopfen und einer Pulsbeschleunigung bis 120 pro Minute (in der Ruhe) äusserten, mehrere Tage anhielten und Patient sogar einige Tage arbeitsunfähig machten.

5. Fall. (Thü.)

(Vgl. Tabelle VIII, Versuch 66—67.)

A. Krankengeschichte. (30. 5. 1913.)

Patient: 36 Jahre alt, Grösse: 1,68 m.

Gewicht: 88,5 kg.

Diagnose: Erworbene endogene Fettsucht, wahrscheinlich auf luetischer Basis.

Anamnese: Patient, früher Kaufmann, ist früher als Offizier sehr schmächtig gewesen, seit ca. 6 Jahren, angeblich ohne besondere Luxusconsumtion, während und nach einem längeren Aufenthalt in Südafrika, der mit grossen Strapazen verbunden war, Beginn einer Gewichtszunahme, die im Laufe der Jahre stärker geworden ist. Körpergewicht zu Beginn der Behandlung netto 100 kg. Abgesehen von Kinderkrankheiten nie ernstlich krank gewesen, auch nicht während seines Aufenthaltes in Afrika und Südamerika; dagegen während des Aufenthaltes in Afrika Gonorrhoe und angeblich weicher Schanker. Keine specifische Behandlung. Verheiratet, zwei gesunde Kinder. Keine Aborte bei der Frau.

Status: Plethorisch aussehender, fettleibiger Mann. Starke Fettpolster an den Wangen, im Nacken, Abdomen, an den Hüften. Beide Ohrspeicheldrüsen sind birnengross, derb. Auch die Submaxillardrüsen vergrössert, Tränendrüsen und Sublinguales anscheinend von normaler Grösse. Beide Lappen der Schilddrüse verdickt. Thymusdämpfung nicht nachweisbar. Genitalorgane von normaler Grösse.

Befund an den inneren Organen: o. B. Milz nicht fühlbar.

Wassermannsche Reaction: negativ.

Bisherige Therapie: Trotz des negativen Ausfalls der Wassermannschen Reaction wird mit Rücksicht auf die wahrscheinliche frühere Infection eine Salvarsanbehandlung mit 1,6 g Neo-Salvarsan im Laufe von 24 Tagen eingeleitet. Die Injectionen wurden ohne Reaction vertragen. Die Gewichtsabnahme betrug nach dieser Zeit 8 Pfd. Im Anschluss daran wurde eine Schilddrüsenbehandlung eingeleitet, täglich 0,3 g Trockensubstanz. Nach weiteren 14 Tagen eine Gesamtgewichtsabnahme von 13 Pfd. Daraufhin wurde die Schilddrüsentherapie abgebrochen, da Patient eine längere Auslandsreise antreten musste. Nach 2 Monaten hatte das Körpergewicht um 8 Pfd. wieder zugenommen. Eine nochmalige Salvarsanbehandlung von 1,5 g Neo-Salvarsan im Laufe von 4 Wochen hatte auf das Gewicht keinen Einfluss. Dagegen sank es nach daran sich anschliessender Schilddrüsenbehandlung (Degrasin), 4 bis 6 Tabletten pro Tag, im Laufe von 14 Tagen um 5 kg. Hier setzen die beiden Respirationsversuche ein. Infolge beruflicher Reisen musste die weitere Behandlung und Beobachtung abgebrochen werden.

B. Der Grundumsatz.

Die beiden angestellten Respirationsversuche zeigen einen beträchtlich erhöhten Grundumsatz nach längerer starker Thyreoidinverabreichung. Sie verlieren allerdings an Wert, da die Beobachtung des dazugehörigen Normalgrundumsatzes fehlt.



Ta-

Versuchsnummer	Datum 1913	Medication	Körpergewicht (ohne Kleider) in kg	Körperoberfläche (nach der Meeh'schen Formel berechnet, mit der Constante 12,312) in qcm	Reduciertes Atemvolumen pro Minute in ccm	Dasselbe pro Minute und kg Körpergewicht in ccm	Sauerstoffverbrauch pro Min. in ccm	Dasselbe pro Minute und kg Körpergewicht in ccm	Dasselbe pro Minute und qm Körperoberfläche in ccm
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
							Herr Thü., 36 Jahre alt.		
66	30. 5.		88,50	24 450	8307	93,86	393,7	4,449	161,02
67	31. 5.				8795	99,39	422,2	4,770	172,69
Mittelwert von Vers. 66 u. 67:					*8551*	*96,62*	*406,9*	*4,609*	*166,85*
							Herr Thml., 30 Jahre alt.		
68	4. 8.		91,10	24 928	7269	84,42	367,1	4,264	147,27
69	5. 8.				7791	90,49	437,9	5,086	175,67
70	6. 8.				8963	104,10	409,6	4,757	164,32
	7. 8.	2,2 g Leptynol	92,15						
	16. 8.	3,0 g „	93,20						
	25. 8.	2,5 g „							
	1. 9.		91,35						
Mittelwert von Vers. 68—70:					*8008*	*93,00*	*401,9*	*4,702*	*162,42*

6. Fall. (Thml.)

(Vgl. Tabelle VIII, Versuch 68—70.)

A. Krankengeschichte. (4. 8. 1913.)

Patient: Thml., berufslos, früher Student, 30 Jahre alt, 1,72 m gross.

Diagnose: Exogene Fettsucht (Mastfettsucht auf alkoholischer Basis).

Anamnese: Familienanamnese ergibt Neigung zur Fettsucht. Patient gibt an, seit Jahren nicht zu Frühstück und nicht zu Mittag zu essen „ausser einer Flasche Wein.“ Seine Hauptmahlzeit sei abends. Im Anschluss daran regelmässig sehr reichlicher Alkoholgenuss (Bier und Wein).

Status: Sehr kräftiger, fettreicher Mann. Fettverteilung gleichmässig. Besonders beteiligt Nacken und Bauchdecken. Gesicht etwas gedunsen. Mässige Erweiterung der Lidspalte. Speicheldrüsen und Genitalien: o. B.

Innere Organe: ohne Befund.

Urin: kein Zucker, kein Eiweiss.

Wassermannsche Reaction: negativ.

Blutbild: o. B.

B. Der Grundumsatz.

In diesem Falle finden wir einen für normale Verhältnisse hochgradig gesteigerten Grundumsatz. Im Hinblick auf die Anamnese ist es allerdings fraglich, ob die Versuche wirklich Nüchternwerte im üblichen Sinne darstellen. Sie wurden alle nach 10 Uhr vormittags, ohne vorhergehendes Frühstück gemessen. Der auffallend niedrige R.-Q. lässt die Beteiligung des Alkohols an der Verbrennung noch deutlich erkennen; er ist am niedrigsten beim höchsten Umsatzwert. Schon die kolossale Schwankung von 70 ccm O_2 pro Minute von einem Tag auf den andern ist ein Zeichen dafür, dass wir es hier nicht immer mit gleichwertigen Zuständen des Umsatzes zu tun haben.

belle VIII.

Kohlensäure-ausscheidung pro Minute in ccm	Dasselbe pro Min. und kg Körper-gewicht in ccm	Respiratorischer Quotient (gleich R.-Q.)	Bemerkungen
11	12	13	14
Grösse 168 cm.			
299,9	3,388	0,762	Nach 2 wöchiger Thyreoidinkur (0,6 g pro die: letzte Arzneianwendung am 28. 5.) aufgenommene Nüchternruhewerte, morgens 8 Uhr. Gewichtsabnahme während der Behandlung 2,5 kg.
313,1	3,538	0,752	
306,5	*3.463*	*0,757*	
Grösse 172 ccm.			
301,7	3,504	0,822	Ad Versuch 68—70: Normalnüchternruhewerte, vormittags 10 Uhr aufgenommen. Das Gewicht ist immer ohne Abzug der Kleider angegeben; für die Berechnung wird 5 kg abgezogen. — Es sei bemerkt, dass Pat. sich sehr unregelmässig ernährt und teilweise am Abend vor dem Versuch reichliche Mengen alkoholische Getränke zu sich genommen hat. Hierdurch lassen sich die grossen Schwankungen der Einzelwerte erklären. Bei den Versuchen wird regelmässig Alkoholgeruch des Atems wahrgenommen, einmal auch Acetongeruch.
321,0	3,728	0,733	
315,5	3,664	0,770	
312,7	*3,632*	*0,775*	Ad 7—25. 8.: Leptynol wird in das Fettpolster der Bauchdecken injiciert. Am Nachmittag desselben Tages Muskelarbeit mit Hanteln ausgeführt.

Man ist versucht, hier wirklich von einem Luxusenergieverbrauch zu reden. Ob die reichliche Alkoholernährung bei gleichbleibender Fettsparung auch den Umsatz erhöht, muss unentschieden bleiben.

7. Fall. (Kind G. B.)

(Vgl. Tabelle IX, Versuch 71 und 72.)[1]

A. Krankengeschichte. (6. 10. 1913.)

Patient: G. B., Schülerin, 10 Jahre alt.

Diagnose: Endogene Fettsucht (Status thymolymphaticus).

Anamnese: Adoptivkind. Ueber Familie nichts zu erheben. Früher Masern und Diphtherie überstanden. Wird vom Schularzt jetzt wegen Bleichsucht hergeschickt. Hat öfter Schmerzen im Kopf und im Leib, klagt über Uebelkeit. Stuhlgang regelmässig. Appetit nicht besonders gut. — In letzter Zeit hat sich Patient immer matt und unlustig zur Arbeit gefühlt, kommt auch in der Schule nicht besonders vorwärts.

Körpergrösse: 1,41 m. Gewicht 38,0 kg.

Status: Für sein Alter sehr entwickeltes Kind, muskulös, Fettpolster reichlich. Femininer Fettverteilungstypus mit Fettablagerung, besonders an den Hüften, Nates, Schamgegend. Breites, beträchtlich für das Alter entwickeltes Becken. Breite Michaelissche Raute. Lordose der Lendenwirbelsäule. Gesicht blass, pastös. Lymphknotenschwellungen an Hals, Achselhöhlen, Leistenbeugen. Parotis nicht geschwollen, wohl aber die beiderseitige Submaxillardrüse. Schilddrüse nicht vergrössert. Am Jugulum ist hinter der Incisur deutlich eine schwammige Masse zu fühlen. Dämpfung über dem Manubrium sterni, namentlich nach links. Gaumenmandeln vergrössert, von aussen durchzufühlen.

---

1) Die nunmehr folgenden Fälle sind von Herrn Professor Dr. Mohr untersucht und mir zur Veröffentlichung an dieser Stelle überlassen worden.

Ta-

Versuchsnummer	Datum 1913	Versuchsdauer	Medication.	Körpergewicht (ohne Kleider) in kg	Körperoberfläche (nach der Meeh'schen Formel berechnet, mit der Constante 12,312) in qcm	Reduciertes Atemvolumen pro Min. in ccm	Dasselbe pro Min. und kg Körpergewicht in ccm	Sauerstoffverbrauch pro Min. in ccm	Dasselbe pro Min. und kg Körpergewicht in ccm	Dasselbe pro Min. und qm Körperoberfläche in ccm
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
71	10. 10.	25 Min.	Normalnüchtern	38,0	1 3916	5460	143,68	215,6	5,674	154,93
72	13. 10.	20 „	„	37,0	1 3671	4600	121,50	207,2	5,600	151,56
			Durchschnitt:			*5030*	*132,59*	*211,4*	*5,637*	*153,25*
73	22. 10.	25 Min.	Normalnüchtern	64,0	1 9700	4700	73,44	232,2	3,628	117,87
74	24. 10.	20 „	„	64,0	1 9700	4900	76,56	236,6	3,697	120,11
			Durchschnitt:			*4800*	*75,00*	*234,4*	*3,662*	*118,99*
75	25. 10.	20 Min.	Normalnüchtern	83,5	2 3520	5500	64,67	274,3	3,285	116,62
76	1. 11.	15 „	„	62,0	1 9277	7500	120,97	353,3	5,698	183,18
77	20. 12.	15 „	„	115,5	2 9200	8700	75,32	400,2	3,465	137,06
	1914									
78	17. 2.	25 „	„	67,5	1 9492	6100	90,33	301,34	4,464	154,60

Lungen: o. B.

Herz: Spitzenstoss im 5. Interkostalraum in der Mamillarlinie.

Abdomen: sehr fettreich. Leber, Milz nicht fühlbar.

Nervensystem: o. B.

Im Röntgenschirm erscheint das Herz etwas nach links verbreitert. Thymusschatten nicht deutlich. Skelett grazil.

Blutbild: Hämoglobin (Sahli) 62 pCt., Erythrocyten 2680000, Leukocyten 18200, davon: grosse Lymphocyten 4 pCt., kleine Lymphocyten 30 pCt., neutrophile Leukocyten 64 pCt., eosinophile Leukocyten 2 pCt.

B. Der Grundumsatz.

Hier haben wir einen Umsatz (siehe Tabelle IX, Versuch 71 und 72), der mit seiner absoluten Grösse — 211,4 ccm O_2 pro Minute — und mit seiner relativen Grösse — 5,6 ccm O_2 pro Minute und Kilogramm Körpergewicht — an der oberen Grenze der kindlichen Normalwerte steht im lehrreichen Gegensatz zu Fall III (Kind Kl., Tabelle VI).

8. Fall. (Frl. M. K.)

(Vgl. Tabelle IX, Versuch 73 und 74.)

Krankengeschichte. (9. 10. 1913.)

Patient: M. K., Dienstmädchen, 18 Jahre alt.

Diagnose: Dysgenitale Fettsucht.

Anamnese: Familienanamnese ohne Belang. Patientin hatte als Kind Rachitis, lernte erst mit 3 Jahren laufen. Mit 15 Jahren wurden ihr die vergrösserten Gaumenmandeln entfernt. Patientin hat noch niemals menstruiert. Klagte über Gedächtnisschwäche. Isst angeblich sehr viel.

Status: Auffallend klein (144 cm!). Gewicht 64,0 kg, überreichliche Fettpolster. Protrusio bulbi. Geringes Myxödem der Stirnhaut. Lymphatisches Gewebe am Rachenring und weichen Gaumen. Submaxillaris beiderseits birnengross, Sublinguales geschwollen. Parotis nicht vergrössert. Schilddrüse etwas vergrössert.

Innere Organe: o. B.

Urin: von Eiweiss und Zucker frei.

belle IX.

Kohlensäure-ausscheidung pro Min. in ccm	Dasselbe pro Min. und kg Körper-gewicht in ccm	Respiratorischer Quotient (gleich R-Q.)	Bemerkungen
12	13	14	15
170,9	4,496	0,792	Sämtliche Versuche sind Normalnüchternruhewerte, welche morgens zwischen 9 und 10 Uhr aufgenommen wurden. Sie sind aus einer grösseren Anzahl von Versuchen als die zuverlässigsten und einwandfreisten ausgewählt worden. Ad 71 und 72: Versuchsperson: Mädchen G. B., 10 Jahre alt, Grösse: 141 cm. Nr. 71 ist der 3., Nr. 72 ist der 4. an Pat. ausgeführte Respirationsversuch. Ad 73 und 74: Versuchsperson: Frl. M. K., 18 Jahre alt, Grösse: 144 cm. Nr. 74. ist der 5. an Pat. ausgeführte Respirationsversuch. Ad 75: Versuchsperson: Frau Ho., 34 Jahre alt. Grösse: 154 cm. Ad 76: Versuchsperson: Frau M. N., 38 Jahre alt. Grösse: 154 cm. (1. Versuch.) Ad 77: Versuchsperson: Russe, 21 Jahre alt. Grösse: 183 cm. Ad 78: Versuchsperson: Mädchen M. L., 14 Jahre alt. Grösse: 151 cm.
180,3	4,873	0,870	
175,6	*4,684*	*0,841*	
185,2	2,894	0,798	
188,6	2,947	0,798	
186,9	*2,920*	*0,798*	
202,5	2,425	0,738	
270,0	4,355	0,764	
319,1	2,763	0,797	
223,87	3,394	0,743	

Blutbild: Hämoglobin (Sahli) 75 pCt., Erythrocyten 4240000, Leukocyten 9600, davon: neutrophile 79 pCt., Uebergangsformen 3 pCt., Lymphocyten 18 pCt.

Gynäkologische Diagnose: Hypoplasie der Ovarien.

9. Fall. (Frau H. O.)

(Vgl. Tabelle IX, Versuch 75.)

Krankengeschichte.

Patient: Frau H. O., Zimmermannsfrau, 34 Jahre alt.

Diagnose: Endogene Fettsucht (Mikulicz-Syndrom).

Anamnese: Seit einem Jahr Schmerzen im Unterleib — rechte Seite — beim Bücken. Stuhlgang angehalten. Patientin leidet viel an Kopfschmerz, besonders 14 Tage vor der Menstruation. Dann bekommt sie unerträgliches Hitzegefühl und Blutwallungen zum Kopf. Sie fühlt sich häufig sehr matt. Seit 3 Jahren ist die Periode unregelmässig, manchmal nur alle 7—8 Wochen. Keine Fehlgeburt; zwei Geburten. Trotz lebhaften Wunsches seit 10 Jahren keine Geburt mehr. Mann gesund. Eltern gesund, Vater corpulent. Patientin selbst vor 2 Jahren gelbsüchtig, sonst immer gesund.

Status: Grösse 154 cm, Gewicht 83,5 kg. Sehr corpulente Frau von gesundem Aussehen. Wangen gerötet. Stirn in der Mitte stark pigmentiert mit ziemlich scharfer Abgrenzung. Graziler Knochenbau. Speicheldrüsen beiderseits vergrössert, so dass die Ohrläppchen abgehoben sind. Isthmus der Schilddrüse ist hypertrophisch, ebenso der rechte Seitenlappen, der druckempfindlich ist. Submaxillardrüse links vergrössert, ebenso beide Sublinguales. Lymphadenoider Rachenring geschwollen, ebenso die Papillae circumvallatae, sonst keine Drüsenschwellungen.

Herz: Spitzenstoss im 5. Interkostalraum, einwärts der Mamillarlinie, von normaler Stärke. Herzgrenzen sind durch die starken Fettpolster hindurch nicht zu percutieren. Ausgesprochene Dämpfung über dem Manubrium sterni, die das Sternum nach beiden Seiten etwas überschreitet, nach rechts unten schräg auswärts verläuft. Herzaction beschleunigt. Herztöne rein.

Puls: von mittlerer Spannung und Füllung.

Abdomen: Milz nicht mit Sicherheit zu fühlen. Percussorisch nicht vergrössert. Sehr reichliche Fettablagerungen an den typischen Prädilectionsstellen, vor

allem in der Bauchhaut, die sich geradezu infiltriert anfühlt. Rund um den Brustkorb herum, etwas oberhalb des Rippenbogens, läuft eine breite Fettfalte. Diese, wie die weiter abwärts folgenden Partien sind rechterseits druckschmerzhaft. Die Natesfettpolster sind mächtig entwickelt, ebenso die Polster an den Oberschenkelseiten, den Deltamuskeln und den Schulterblättern. Relativ weniger stark entwickelt sind die Mammafettpolster; rechte Mamma stärker entwickelt als die linke. Sehr starke Fettablagerungen an den Waden. Nirgends über den infiltrierten Stellen auffallende vasomotorische Veränderung. Schädelumfang $51^1/_2$ cm, Mento-occipitaldurchmesser 17 cm, Fronto-occipitaldurchmesser 16,3 cm, Bitemporaldurchmesser 13,6 cm, Biparietaldurchmesser 14,0 cm. Patellarreflexe lebhaft. Pupillen gleichweit. Augenbewegung frei. Geruch und Geschmack intact.

Urin: von Eiweiss frei, von Zucker frei.

Blutbild: Hämoglobin (Sahli) 70 pCt., Erythrocyten 5584000, Leukocyten 7800, davon: Lymphocyten: grosse 2 pCt., kleine 18 pCt., Leukocyten: neutrophile 68 pCt., eosinophile 4 pCt., Uebergangsformen 8 pCt.

10. Fall. (Frau M. N.)

(Vgl. Tabelle IX, Versuch 76.)

Krankengeschichte.

Patient: Frau M. N., 38 Jahre alt.

Diagnose: Endogene (hypophysäre) Fettsucht. Thymuspersistenz.

Anamnese: Ausser Masern früher immer gesund gewesen, hat 6 Kinder, die ebenfalls alle gesund sind. Seit 6 Jahren hat Patientin keine Periode mehr gehabt. Seit dieser Zeit Körpergewichtszunahme. Im Anschluss an eine Schmierkur bekam Patientin angeblich Haarausfall und Augenbeschwerden. Keine erbliche Belastung.

Status: Grösse 154 cm, Gewicht 62,0 kg. Blass, mittlerer Knochenbau, sehr stark entwickelte Fettpolster an Bauch und Hüften; stark entwickelte Brüste. Schilddrüse vergrössert; Isthmus und rechter Seitenlappen schwer nach unten abgrenzbar, auch bei stark gestrecktem und gebeugtem Kopf nicht. Dämpfung über dem Brustbein nach rechts einen Querfinger über das Sternoclaviculargelenk reichend, von da in einem nach aussen convexen Bogen, der die 2. Rippe ungefähr 3 Querfinger von der Mittellinie entfernt trifft, nach unten in die Herzdämpfung übergehend. Linke Begrenzungslinie nach innen convex, $2^1/_2$—3 cm von der Mittellinie entfernt und nach unten in die Herzdämpfung übergehend. Keine Drüsenschwellungen, Speicheldrüsen: o. B. Mangelhafte Behaarung in Achselhöhlen und Schamgegend. Ueber dem Herzen findet sich ein systolisches Geräusch an der Spitze, über der Aorta, im 2. r. Rippenzwischenraum und im epigastrischen Winkel. Augen: o. B. Milz nicht fühlbar, unterer Leberrand handbreit unterhalb des Rippenbogens, Leberoberfläche nicht verändert. Reflexe: o. B.

Urin: o. B.

Blutbild: Hämoglobin 60 pCt., Erythrocyten 3856000, Leukocyten 7500.

Im Röntgenbild sieht man eine seiner Lage und Form nach als Thymus anzusprechende Verdunkelung oberhalb der Aorta. Ferner ergibt die Röntgenaufnahme des Schädels eine Verbreiterung und Ausbuchtung der Sella turcica.

11. Fall.

(Vgl. Tabelle IX, Versuch 77.)

Krankengeschichte.

Patient: Russe, Student, 21 Jahre alt.

Diagnose: Endogene Fettsucht, Speicheldrüsenschwellung, Thymuspersistenz.

Anamnese: Von Kind auf Neigung zur Fettsucht, ebenso wie bei allen Familiengliedern.



Status: Grösse 183 cm, Gewicht 115,5 kg. Breitschultriger, blass aussehender Mann mit sehr beträchtlicher Fettentwicklung an Bauch, Hüfte und Nacken. Beide Ohrspeicheldrüsen fühlbar. Die übrigen Speicheldrüsen und Tränendrüsen nicht verändert. Schilddrüse deutlich fühlbar, über dem Manubrium sterni deutliche Dämpfung. Mammae kolossal entwickelt. X-Beine. Hinter dem Jugulum fühlt man bei starker Exspiration eine weiche Masse (Thymus). Auch bei der Röntgenuntersuchung scheint über dem Aortenbogen ein bei schräger Durchleuchtung deutlich abgrenzbarer Schatten zu sitzen.

Genitalorgane: o. B.

Innere Organe: o. B.

Blutbild: Hämoglobin (Sahli) 100 pCt., Erythrocyten 6200000, Leukocyten 6800. In mehreren Ausstrichpräparaten keine Lymphocyten zu sehen.

12. Fall. (Mädchen M. L.)

(Vgl. Tabelle IX, Versuch 78.)

A. Krankengeschichte.

Patient: M. L., Mädchen, 14 Jahre alt.

Diagnose: Endogene Fettsucht; Schilddrüsenvergrösserung.

Anamnese: Früher nie krank. Mutter (gestorben) war sehr fett, ebenso von 9 Geschwistern 1 Bruder und 1 Schwester. Menstruationen sind seit 1 Jahr regelmässig.

Status: Grösse 151 cm, Gewicht 67,5 kg. Kopfmasse: Distanz der Tub. frontalia 5 cm, Distanz der äusseren Gehörgänge 12 cm, Biparietaldurchmesser $14^1/_2$ cm, Fronto-occipitaldurchmesser $17^1/_2$ cm, Submento-occipitaldurchmesser 20,0 cm, Fronto-occipitalumfang 54,4 cm. Ausserordentlich fettes Kind. Das Fett bedeckt mehr diffus, nicht in einzelnen Lagern den ganzen Körper; ist besonders reich an den Brüsten und den Oberschenkeln vorhanden. Haut bläulich, nicht myxödematös. Schilddrüse deutlich beiderseits vergrössert. Zäpfchen gespalten. Gaumenmandeln nicht vergrössert.

Herz: Systolisches Geräusch über der Basis.

Puls: 120.

Lungen: o. B. Leber und Milz nicht vergrössert.

Blutbild: Hämoglobin 80 pCt., Leukocyten 10500, davon: neutrophile Leukocyten 60 pCt., eosinophile Leukocyten 5 pCt., Lymphocyten: grosse 14 pCt., kleine 20 pCt., Uebergangsformen 1 pCt.

Wassermann: negativ.

Röntgenbild: kein Thymusschatten. Herzdämpfung nicht verbreitert.

B. Der Grundumsatz.

Die Fälle 8 bis 12 zeigen, mit Ausnahme von Fall 10 (Versuch 76), Werte, welche in den Bereich des Normalen fallen und auch in der von Noordenschen Tabelle der bisher auf ihren Umsatz untersuchten Fettsüchtigen (vgl. Tabelle II) keine aussergewöhnliche Stellung einnehmen, trotzdem nach dem klinischen Befunde es sich durchweg um endogene Fettsuchtsformen handelt.

Bei Fall 10 (Versuch 76) berechtigen die hohen Werte des Umsatzes nicht zu irgend welchen Schlüssen, da es sich um einen einzigen Versuch, und zwar um den ersten handelt, welcher erfahrungsgemäss meistens zu hohe Werte ergibt. Bei den übrigen Kranken sind die Zahlen nach längerer Uebung an die Ventilatmung gewonnen.

Zusammenfassung der hauptsächlichsten Ergebnisse.

1. Unter 12 Fällen von Fettsucht, in denen 10 von sicher endogener Natur sich befinden, können wir 3 hervorheben, die folgende Typen darstellen:

a) Endogene Fettsucht mit gesteigertem Grundumsatz.
b) Endogene Fettsucht (dysgenitale Form) mit periodischen Schwankungen des an der unteren Grenze des Normalen stehenden Grundumsatzes. Parallel diesen Schwankungen wird veränderte Thyreoidinempfindlichkeit beobachtet.
c) Endogene Fettsucht (thyreogene Form) mit einem Grundumsatz, der absolut niedriger ist als der kleinste Normalwert.

Hieraus und aus dem Umstande, dass die Mehrzahl der untersuchten Fälle von endogener Fettsucht von dem normalen Durchschnitt nicht abweichende Zahlen ergab, wird gefolgert, dass zum Begriff der endogenen Fettsucht nicht unbedingt ein dauernd niedriger Grundumsatz gehört, dass vielmehr der Begriff der endogenen Fettsucht sich auch mit einem erhöhten Grundumsatz vereinigen lässt. Eine Erklärung für letzteren muss gesucht werden in einer mangelhaften Function der Fettverbrennung.

a) Es kann dies führen zu secundärer Steigerung der Nahrungsaufnahme und compensatorisch vermehrter Verbrennung von Kohlehydraten.
b) Es ist denkbar, dass auch ohne secundär gesteigerte Nahrungsaufnahme ein durch vermehrte Kohlehydratverbrennung gesteigerter oder normal hoher Umsatz den notwendig folgenden Gewichtsverlust eine gewisse Zeit hindurch durch Wasserretention compensiert. Für eine Bevorzugung der Kohlehydratverbrennung in diesem Falle scheint die bei einer grösseren Anzahl von Fettsüchtigen vorhandene erhöhte Einstellung des R.-Q. zu sprechen.

2. Die umsatzsteigernde Wirkung des Thyreoidins bei endogener Fettsucht ist an den jeweiligen Zustand der Tätigkeit der Schilddrüse gebunden, derart, dass eine verringerte Function eine höhere Steigerung des Umsatzes, eine erhöhte Function eine geringere oder fehlende Steigerung des Umsatzes verursacht.

3. Der Nutzeffect bei Muskelarbeit stimmt bei endogener (1. Fall) und exogener Fettsucht überein mit der für normale Individuen gefundenen Grösse.

4. Die Steigerung des Umsatzes nach Nahrungsaufnahme bei endogener Fettsucht (1. Fall) ist nicht geringer als bei Normalen, aber der Kurvenabfall wahrscheinlich verlangsamt.

5. Die Injection von Leptynol hat bei endogener und exogener Fettsucht keine Wirkung:

a) auf das Körpergewicht,
b) die Höhe des Grundumsatzes,



c) die Höhe des Muskeleffectes,
d) die Steigerung des Umsatzes nach Nahrungsaufnahme (letzteres nur bei einem Fall endogener Fettsucht festgestellt)[1].

Zum Schluss erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Mohr zu danken für seine Anregung zu dieser Arbeit und für seine stets bereitwillige, weitgehende Unterstützung bei der Ausführung der ihr zu Grunde liegenden Versuche.

Literaturangabe.

1) Kauffmann, Die therapeutische Verwendung von colloidalem Palladium-Hydroxydul (Leptynol). Münchener med. Wochenschr. 1913. S. 525. — Weitere Erfahrungen mit colloidalem Palladium-Hydroxydul. Ebendas. 1913. S. 1261.
2) E. Abderhalden, Handbuch der biochemischen Untersuchungsmethoden. 1913.
3) L. Mohr, Methodik der Stoffwechseluntersuchungen. 1912.
4) Landolt und Börnstein, Physikalisch-chemische Tabellen.
5) Kohlrausch, Lehrbuch der praktischen Physik. 1910.
6) L. Mohr, Ueber die innere Secretion der Speicheldrüsen und ihre Beziehung zu den Genitalorganen. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. Bd. 74. (Hier befindet sich die Krankengeschichte und ein Teil der Versuchsdaten des Falles Mädchen Kl. wieder. Herr Prof. Dr. Mohr hatte die Freundlichkeit, mir diesen nicht von mir selbst untersuchten Fall zur ausführlichen Veröffentlichung zu überlassen. Die Untersuchung war unter seiner Leitung von Dr. med. H. Kuhn nach derselben Methodik ausgeführt worden.)
7) Derselbe, Die Behandlung der Fettsucht. Balneologie und Balneotherapie. 1914. Fischer.
8) von Noorden, Die Fettsucht. 1910.
9) Meyer und Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie. 1910.
10) von Noorden, Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels, Abschnitt: Fettsucht, Diabetes melitus, Der Hunger und die chronische Unterernährung, Die Ueberernährung.
11) Magnus-Levy, Ebendas., Abschnitt: Die Physiologie des Stoffwechsels. (Hier findet sich die genaue Literaturangabe der hier citierten Arbeiten von Jaquet und Svenson, Lüthje, Stähelin, Nehring, Stüve, Kraus, Wolpert.
12) von Bergmann, Der Stoff- und Energieumsatz bei infantilem Myxödem und bei Adipositas universalis. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therapie. 1909.
13) Zuntz, Physiologie des Stoffwechsels. Abschnitt im Lehrbuch der Physiologie des Menschen von Zuntz und Löwy. 1913.

---

1) Hier sei noch die bisherige Literatur über die Wirkung bzw. die Erfolge des Leptynols kurz gestreift. Ausser den beiden oben erwähnten Veröffentlichungen von Kauffmann selbst sind von Gohr und von Vogt (23) aus einer Privatklinik bzw. einer Anstalt für Geisteskranke rein klinisch gehaltene Beobachtungen über Erfolge von Leptynolinjection bei Fettsüchtigen publiciert worden. Beide wenden neben der Leptynolbehandlung die von Kauffmann als Unterstützung der Leptynolwirkung sehr empfohlene Nahrungsbeschränkungen in einem Grade an, der die Gewichtsabnahme allein erklären kann, und machen keine kritischen Parallelversuche ohne Leptynol.

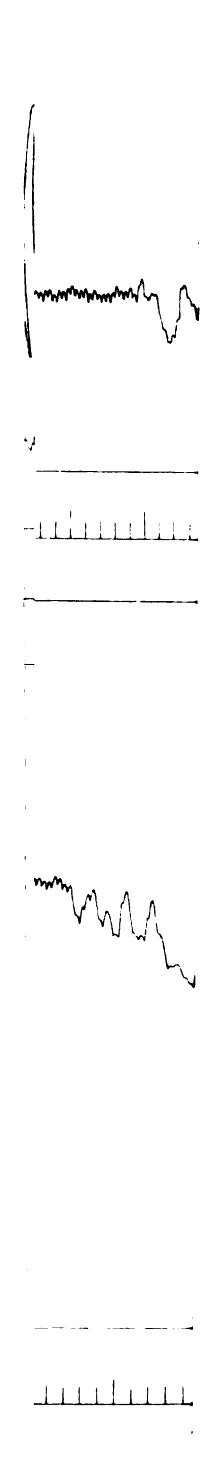
Klinische Beobachtungen und Untersuchungen der Wirkung des Leptynols von Rosenberg (Deutsche med. Wochenschr. 1914 — vorläufige Veröffentlichung) kommen zu einem negativen Resultat.



14) Meeh, Oberflächenmessung des menschlichen Körpers. Zeitschr. f. Biologie. 1879.
15) E. Münzer, Ueber Polycythämie usw. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1909.
16) L. Mohr, Ueber Polycythämie. Münchener med. Wochenschr. 1913. S. 1739.
17) von Bergmann und Castex, Beitrag zur Frage der Umsatzminderungen und -Mehrungen im ganzen Tagesversuch. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1912.
18) von Bergmann, Die Fettsucht im Handbuch der Biochemie. 1910. Bd. IV.
19) L. Mohr, Versuche über Diabetes melitus. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1907.
20) Rubner, Beiträge zur Ernährung im Knabenalter. 1902. — Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung. 1902.
21) Tigerstedt, Stoff- und Kraftwechsel. Wärmehaushalt. In Nagels Handbuch der Physiologie des Menschen.
22) Gegenbaur-Fürbringer, Lehrbuch der Anatomie des Menschen. 1912.
23) Vogt, Die Behandlung der Adipositas universalis mit Leptynol. Münchener med. Wochenschr. 1914. S. 1060.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.





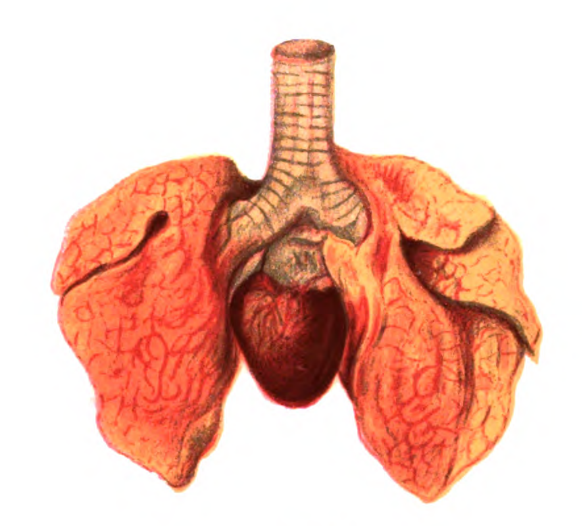


Fig. 1.

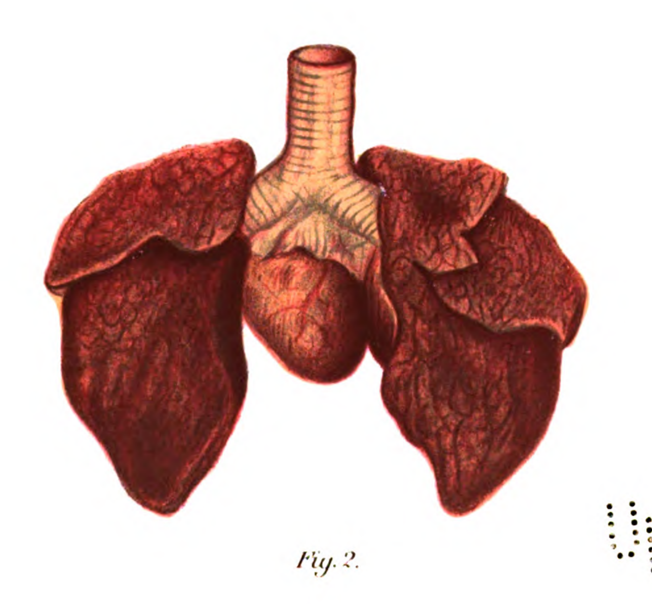


Fig. 2.

Inhalt.

Einsendungen für die **Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie** werden zurzeit an Herrn Prof. Dr. Theodor Brugsch in Berlin-Wilmersdorf W. 15, Kaiserallee 202, oder an die Verlagsbuchhandlung erbeten.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.




UNIVERSITY OF MICHIGAN
3 9015 07673 4295

